



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA

**EVALUACIÓN DE LA DISFUNCIÓN DE LA PEQUEÑA VÍA  
AÉREA Y DE SU REPERCUSIÓN SOBRE LA CALIDAD DE  
VIDA EN FUMADORES SIN LIMITACIÓN AL FLUJO AÉREO**

**TESIS DOCTORAL**

**CRISTINA GARCÍA QUERO**

**2019**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Medicina



**EVALUACIÓN DE LA DISFUNCIÓN DE LA PEQUEÑA VÍA  
AÉREA Y DE SU REPERCUSIÓN SOBRE LA CALIDAD DE  
VIDA EN FUMADORES SIN LIMITACIÓN AL FLUJO AÉREO**

**TESIS DOCTORAL**

CRISTINA GARCÍA QUERO

MADRID, 2019

**DIRECTORES**

FRANCISCO GARCÍA RÍO

RODOLFO ÁLVAREZ-SALA WALTHER



**FRANCISCO GARCÍA RÍO, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID Y JEFE DE SECCIÓN DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ Y RODOLFO ÁLVAREZ-SALA WALTHER, CATEDRÁTICO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID Y JEFE DE SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ**

**CERTIFICAN:**

Que Doña **Cristina García Quero** ha realizado bajo nuestra dirección el proyecto de investigación "**Evaluación de la disfunción de la pequeña vía aérea y de su repercusión sobre la calidad de vida en fumadores sin limitación al flujo aéreo**", con el que pretende optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne, a nuestro juicio, las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarias para que pueda ser aceptado para su presentación y defensa.

Fdo. Francisco García Río

Fdo. Rodolfo Álvarez-Sala Walther

*A Ricardo y a mis tres hijos, que son el mayor regalo que me ha dado la vida.*

## AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas a las que quiero agradecer su ayuda, apoyo y ánimo diario para conseguir terminar esta tesis. A todas ellas mi más sincero agradecimiento. De modo especial quiero agradecer;

Al Dr. Francisco García Rio, director de mi tesis, por su gran confianza en mi trabajo, su infinita generosidad y por conseguir transmitirme su tenacidad a la hora de sacar adelante esta tesis.

Al Dr. Rodolfo Álvarez-Sala Walther, co-director de mi tesis, por guiarme desde las fases iniciales del postgrado hasta la elaboración final de esta tesis.

Al Dr. José Carreras Castellet, Pilar Llorente y Alicia Blázquez, amigos y compañeros de profesión por su incondicional ayuda en el reclutamiento de pacientes en las fases iniciales del proyecto.

A las enfermeras del Servicio de Neumología del Hospital La Paz Pilar, Carmela y Asun por su trabajo y paciencia infinita con la calibración de los distintos aparatos del laboratorio de función pulmonar y en especial del FENO, para poder trabajar con las mediciones.

A las Dras. Maribel Torres y Cristina Utrillas por enseñarme todo lo referente al estudio radiológico. Gracias por permitir a un clínico ampliar “miras”.

A mi familia, a mi hermano y sobre todo a mis padres. Gracias por vuestro ejemplo y sacrificio. Os lo debo todo.

En especial a mi marido Ricardo, sin el cual nada de esto hubiese sido posible. Gracias a su apoyo incondicional he podido terminar esta tesis.

Y finalmente, a mis tres hijos Rodrigo, Beltrán y Mencía, personitas que día a día me enseñan a cultivar la paciencia, virtud sin la cual no hubiese podido terminar este proyecto. Gracias a los tres. Os quiero mucho.

# INDICE DE CONTENIDOS

## I. INTRODUCCIÓN.....1

### A. Tabaquismo como problema de salud pública ..... 3

1. Epidemiología .....3
2. Tabaquismo en España .....4
3. Morbimortalidad del tabaquismo.....6
4. Dependencia de la nicotina .....7

### B. Afectación respiratoria inducida por el tabaco.....10

1. Tabaco y enfermedad pulmonar obstructiva crónica .....10
2. Tabaco y asma.....13
3. Tabaco e infecciones respiratorias ..... 13
4. Tabaco y neumotórax espontáneo ..... 14
5. Tabaco y enfermedades pulmonares intersticiales  
difusas.....14
6. Tabaco y trastornos del sueño ..... 15
7. Tabaco y cáncer de pulmón ..... 15

### C. Fisiología y fisiopatología de las pequeñas vías aéreas ..... 18

1. Anatomía y función de la pequeña vía aérea ..... 18
2. Inflamación inducida por el humo del tabaco ..... 20

### D. Estudio de la pequeña vía aérea ..... 24

1. Evaluación funcional .....24
2. Evaluación del componente inflamatorio ..... 31
3. Técnicas de imagen ..... 33

## II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....38

### A. Hipótesis .....39

### B. Objetivos .....40

<b>III. METODOLOGÍA.....</b>	<b>41</b>
A. Sujetos del estudio.....	42
B. Diseño .....	44
C. Procedimientos y determinaciones .....	45
D. Variables .....	64
E. Análisis estadístico .....	66
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>67</b>
A. Características generales de los sujetos del estudio .....	68
B. Prevalencia de la disfunción de las pequeñas vías aéreas.....	81
C. Comparación de las características funcionales y morfológicas según la presencia de disfunción de las pequeñas vías aéreas.....	83
D. Relación entre las características funcionales y morfológicas de fumadores sin limitación al flujo aéreo.....	87
E. Relación entre el patrón de tabaquismo y las características funcionales y morfológicas de los fumadores sin limitación al flujo aéreo .....	90
F. Comparación de la calidad de vida relacionada con la salud según la presencia de disfunción de las pequeñas vías aéreas .....	94
G. Determinantes de la calidad de vida relacionada con la salud de los fumadores sin limitación al flujo aéreo .....	98
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>102</b>
A. Discusión del método .....	103
B. Discusión de los resultados .....	122
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>138</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>141</b>
<b>VIII. CLAVE DE ABREVIATURAS MÁS FRECUENTES.....</b>	<b>166</b>
<b>IX. APÉNDICE.....</b>	<b>170</b>

## **I. INTRODUCCION**



El tabaco es una planta solanácea originaria de América que crece a temperaturas que oscilan entre los 12 y 18 °C (**figura 1**). Aunque hay autores que aseguran que el tabaco era conocido por los persas y egipcios desde antes del descubrimiento de América, no existe constancia escrita de este hecho. Así, las primeras noticias sobre el tabaco para el mundo occidental provienen de 1492, cuando Cristóbal Colón llegó a la isla Guanahaní, en el continente americano (1). La primera referencia escrita sobre el tabaco corresponde a Fray Bartolomé de las Casas en su obra *Historia de las Indias*.



**Figura 1.** Planta del tabaco

Una de sus principales características como planta, es la gran adaptabilidad al medio en el que se cultiva. Por ello, su cultivo está muy extendido en todo el mundo, siendo China, Brasil, India y Estados Unidos los países con mayor producción. Existen diversas preparaciones para su consumo, entre las que se encuentran: cigarrillos, puros, pipas, tabaco para liar, tabaco para pipas de agua, cigarrillos electrónicos, IQOS, “*bidis*”, “*stricks*”, “*kreteks*”, tabaco para masticar, “*moist snuff*” y “*dry snuff*”. Aunque los cigarrillos constituyen casi el 90% del tabaco que es consumido en los países desarrollados, cualquiera de sus formas es perjudicial para la salud.

## **A. TABAQUISMO COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA**

### **1. Epidemiología**

El diccionario de la Real Academia de la Lengua Española define el término “epidemiología” como “tratado de las epidemias”. Dada la elevada morbilidad asociada con su consumo, el tabaquismo ha constituido la mayor epidemia del siglo XX y probablemente lo siga siendo en el siglo XXI. El consumo de tabaco ha alcanzado proporciones de una pandemia global. Se ha descrito que la industria tabaquera probablemente es la causa de mayor mortalidad prematura y enfermedad que cualquier otra empresa comercial organizada. Su impacto global puede ser superior al causado por las armas o por la industria de las drogas ilícitas (2).

En la década de 1980, Richard Peto determinó la distribución de la epidemia del tabaco en el mundo. El tabaquismo es una enfermedad adictiva y crónica que es la primera causa de muerte evitable en los países desarrollados (3). La Organización Mundial de la Salud (OMS), en el código internacional de clasificación de enfermedades (ICD-10), le otorga el código de clasificación F17 y la reconoce como enfermedad crónica. Su carácter de adicción se debe a que el 80% de los fumadores desarrollan dependencia física de la nicotina, debido a la aparición de lesiones estructurales en las membranas de sus neuronas del área tegmental ventral del mesencéfalo. Además, el consumo de tabaco se asocia con factores sociales, psíquicos, gestuales y sensoriales que también desempeñan un importante papel para la generación de la adicción al tabaco.

Aproximadamente, el 33% de la población mundial es consumidora de tabaco (4), alta prevalencia que varía en los diferentes países de acuerdo a criterios sociales, económicos y culturales (4). De forma global, oscila entre el 15-16% de la población, como ocurre en Suecia (4), y el 55-60% en China y algunos países del este de Europa (5). En la Europa comunitaria, la situación es intermedia, alcanzando una prevalencia de alrededor del 25-30% (5).

A su vez, es importante considerar que en el 80% de los casos, el consumo de tabaco se inicia antes de los 20 años de edad (5) y que entre 4,5 y 5 millones de personas mueren cada año en el

mundo como consecuencia del consumo del tabaco (una de cada diez muertes en adultos) (5). Debido a la evolución de los patrones de consumo, mientras que en los países desarrollados los índices de mortalidad van disminuyendo progresivamente, en los países en vías de desarrollo, la mortalidad atribuible al tabaco se mantiene en aumento (5). Se calcula que para 2020, alrededor de diez millones de personas morirán anualmente en el mundo como consecuencia del tabaco (5). Por todo ello, se justifica perfectamente que el abordaje del consumo de tabaco constituya una prioridad en Salud Pública a nivel mundial.

## **2. Tabaquismo en España**

El tabaquismo es muy prevalente en España, siendo uno de los países europeos con más elevada prevalencia. Las Encuestas Nacionales de Salud (ENS) realizadas por el Ministerio de Sanidad desde 1987 son el instrumento más fiable para valorar las tendencias en consumo de tabaco (6). En las mismas, se comprueba que la prevalencia del tabaquismo ha ido disminuyendo de forma global con el paso de los años, aunque este descenso únicamente es atribuible al sexo masculino (6). Por el contrario, el consumo de tabaco continúa incrementándose entre las mujeres, probablemente en relación con el acceso al mundo laboral e igualdad con el sexo masculino (6). El descenso en varones parece ser una consecuencia de las medidas informativas y de prevención de tabaquismo que están limitando tanto el acceso como el abandono de este hábito tóxico (6).

Según el modelo descriptivo de la epidemia de tabaquismo propuesto por López, et al. (7), se identifican cuatro fases o estadios:

- **Fase I o de inicio.** El tabaquismo es poco frecuente y se consume más en las clases aventajadas.
- **Fase II o de progreso-incremento.** El consumo se hace más prevalente, sobre todo en varones y población con mayor nivel socioeconómico.

- **Fase III o de consolidación-inicio del declive.** Empieza la disminución de prevalencia en varones, sobre todo en los de mayor nivel socioeconómico, mientras que en las mujeres, que llevan un retraso entre 20-30 años respecto a los varones, se alcanza la máxima prevalencia y se estabiliza.
- **Fase IV o de concienciación-rechazo social.** La prevalencia se reduce tanto en varones como en mujeres, y el consumo es más elevado en los grupos socioeconómicos más desfavorecidos.

De acuerdo a este modelo, la evolución del consumo de tabaco en España actualmente se encontraría en la fase III.

En la ENS de 2017, se recogió información sanitaria relativa a población residente en España en 37.500 viviendas, distribuidas en 2.500 secciones censales. En dicho momento, la prevalencia de tabaquismo era del 24,42%, fumando a diario el 22,08% de la población y de forma ocasional el 2,34% (8). A su vez, un 24,95% de los encuestados se declaraba exfumador, mientras que el 50,65% nunca había fumado. Por sexo, existía un 26% de fumadores diarios en los varones y un 19% en las mujeres. El 18% de los jóvenes de 15-24 años fumaba a diario, y este porcentaje se eleva al 27,4% entre los 25 y 64 años, disminuyendo luego a medida que avanza la edad (8).

Según la distribución por comunidades autónomas, la mayor prevalencia de tabaquismo se encuentra en la Comunidad Valenciana (24,8%) y Castilla-La Mancha (24,6%), mientras que las menores se registran en Galicia (17,8%) y Madrid (19%) (8).

Respecto a la ocupación o profesión de los fumadores, el tabaquismo alcanza una prevalencia del 29,55% en trabajadores, del 30,09% en parados, del 14,96% en estudiantes, del 11,42% en jubilados y del 16% en las personas dedicadas principalmente a las tareas del hogar (8).

### **3. Morbimortalidad del tabaquismo**

Múltiples enfermedades y condiciones patológicas están directamente causadas o se han relacionado con la exposición al tabaco, que es la causa aislada más importante de morbilidad, discapacidad y mortalidad prematura prevenible y evitable en los países desarrollados (9).

La **mortalidad atribuible al tabaquismo** es un instrumento útil para monitorizar la epidemia tabáquica, pues proporciona una imagen aproximada de la situación. Hasta hace poco, la magnitud de estos efectos se había infravalorado por el retraso entre el inicio de la exposición y el desarrollo de la enfermedad, y por el escaso reconocimiento de los múltiples y diferentes efectos originados por el tabaquismo. Se admite que la exposición al humo del tabaco necesita un tiempo de inducción de 5-10 años para producir su efecto (10). El tabaco mata a la mitad de los usuarios que fuman toda su vida, y la mitad de ellos mueren en las edades medias de la vida, entre los 35 y los 69 años. Actualmente, el tabaco mata a uno de cada diez adultos en todo el mundo, aunque en 2030 o quizá un poco antes, la proporción puede llegar a uno de cada seis adultos, lo que equivaldría a unos diez millones de muertes anuales, cifra superior a la de cualquier otra causa de mortalidad (10). Mientras que 0,1 billones de personas fallecieron por el consumo de tabaco en el siglo XX, se estima que en el siglo XXI fallecerán diez veces más (10,11). Ningún otro producto de consumo es tan peligroso o mata a tanta gente. En concreto, el tabaquismo es el responsable de un 90% de todos los cánceres de pulmón, un 75% de todos los casos de bronquitis crónica y enfisema y un 25% de los casos de cardiopatía isquémica (12).

El tabaquismo pasivo requiere una consideración específica, si se tiene en cuenta que es la tercera causa evitable de muerte en los países desarrollados (13). Sin duda, la capacidad que tiene el consumo de tabaco de desencadenar muerte y enfermedad en aquellos sujetos que no lo consumen directamente es lo que dota a este proceso de singulares características y lo que justifica cualquier tipo de medida legislativa sanitaria que pueda ser llevada a cabo para controlar la contaminación del aire ambiental por humo del tabaco. Los sujetos no fumadores que están sometidos al aire ambiental contaminado por humo de tabaco padecen tabaquismo pasivo. Su principal causante son las sustancias tóxicas presentes en la corriente secundaria de

la combustión de los cigarrillos (13). La alta capacidad patogénica de la corriente secundaria se debe a que es la más abundante (el 75% del humo generado por un cigarrillo es corriente secundaria), la cantidad de sustancias tóxicas de ella resulta mucho más alta y en mayores concentraciones que en la corriente principal y, por último, la corriente secundaria tiene una alta cantidad de partículas de menos de 0,1  $\mu\text{m}$  de diámetro (13). Estas partículas penetran fácilmente en el interior de las vías respiratorias del fumador pasivo y alcanzan los capilares pulmonares, distribuyéndose por todo el organismo para originar diversas lesiones. Las principales enfermedades que se asocian al consumo pasivo de tabaco se recogen en la **tabla 1**.

**Tabla 1.** Enfermedades más relevantes asociadas al tabaquismo pasivo

En el feto	Abortos espontáneos Incremento de la mortalidad prenatal Deterioro del desarrollo pondoestatural
En la mujer embarazada	Placenta previa Hemorragias placentarias Rotura de membranas Desprendimiento prematuro de placenta
En el recién nacido	Síndrome de la muerte súbita del lactante Incremento de la mortalidad postnatal
En el niño	Infecciones ORL Bronquitis Neumonías Crisis de hiperrespuesta bronquial Infecciones oculares
En el adulto	Cáncer de pulmón Enfermedad cardiovascular Enfermedades obstructivas respiratorias

#### **4. Dependencia de la nicotina**

La nicotina es un alcaloide incoloro y volátil. Aproximadamente, el 33% de la nicotina absorbida se distribuye por todo el organismo con gran rapidez, llegando en 9-19 segundos al cerebro (14). Su principal metabolito es la cotinina, que se puede detectar en sangre, orina y saliva de fumadores. El pico más alto de nicotina en sangre se adquiere a los pocos minutos de empezar el consumo, así la concentración es de unos 40-50 ng/ml a los 5 minutos, descendiendo

a 10 ng/ml a los 30 minutos, y se mantiene estable hasta los 60 minutos, para luego disminuir a valores previos (1-8 ng/ml) a las dos horas (14), momento en el que el fumador necesita consumir otro cigarrillo. La nicotina ocasiona sobre el sistema cardiovascular un incremento de la frecuencia cardiaca, aumento de la tensión arterial, vasoconstricción cutánea y disminución de la temperatura corporal (15). Sobre el aparato digestivo, induce diarreas, náuseas y vómitos e hipersalivación (15). En el sistema endocrino origina un aumento del metabolismo graso y del gasto energético (16). Mientras que sobre el sistema nervioso central, su acción sobre el *nucleus ceruleus* y el sistema dopaminérgico mesolímbico provoca dependencia, de tal forma que la falta de niveles adecuados en sangre da lugar a un síndrome de abstinencia (16), por lo cual se debe considerar que el tabaco es una droga.

Por esto, como ya se comentó anteriormente, el tabaquismo se define como una enfermedad adictiva y crónica. Aunque el tabaco contiene miles de sustancias, la nicotina cumple todos los criterios que un compuesto debe tener para ser considerado como droga adictiva: el consumo es más prolongado en el tiempo o en mayor cantidad de lo que inicialmente fue previsto; existe el deseo de abandonar el consumo e incluso se ha intentado en varias ocasiones dejarlo previamente; empleo a diario de mucho tiempo en procesos relacionados con el consumo de la sustancia, incluso limitando las actividades diarias; mantenimiento del consumo aún cuando se reconozcan sus efectos nocivos; y desencadenamiento del síndrome de abstinencia al intentar dejarlo (17). Por tanto, la nicotina es una droga psicoactiva, generadora de dependencia, con conductas y alteraciones físicas específicas, caracterizándose el fumador por la búsqueda y uso compulsivo de la droga, a pesar de las negativas consecuencias para su salud.

La nicotina actúa sobre receptores acetilcolinérgicos situados en las membranas de neuronas del área tegmental ventral del mesencéfalo y puede activarlos o bloquearlos de manera más eficiente que la acetilcolina (18). Los receptores nicotínicos están constituidos por cinco cadenas polipeptídicas, resultando más frecuente su configuración por dos cadenas  $\alpha 4$  y tres cadenas  $\beta 2$  (18). La estimulación de dichos receptores por la nicotina conduce a un incremento en la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, que es la causante de la sensación de

recompensa que experimentan los fumadores cuando consumen tabaco y explica el porqué de su autoadministración (17). Cuando un fumador después de un corto periodo de abstinencia (por ejemplo, descanso nocturno) da una calada a un cigarrillo, inhala una cantidad de nicotina que ocupa el 50% de los receptores nicotínicos presentes en sus neuronas. Esto supone que los fumadores tengan la totalidad de sus receptores nicotínicos cubiertos después del consumo de los primeros cigarrillos del día (15). No obstante, a pesar de esto, ellos continúan fumando. La presencia de nicotina, aun y cuando todos los receptores nicotínicos estén ocupados, conduce al incremento de receptores en las neuronas del fumador (fenómeno conocido con el nombre de *up-regulation*) y esto causa dependencia, tolerancia y síndrome de abstinencia (16).

Por otro lado, se ha demostrado que la autoadministración de nicotina se facilita y se potencia cuando el suministro de la droga se asocia con estímulos externos. Además, algunos investigadores han demostrado que en el humo del tabaco existen ciertas sustancias con propiedades estimulantes de receptores sensoriales orofaríngeos que también desempeñan un importante papel en el mantenimiento del consumo de la droga (16).

En definitiva, resulta comprobado que la administración de nicotina mediante el consumo de cigarrillos induce lesiones orgánicas en las neuronas del área tegmental ventral del mesencéfalo, implicando un incremento en el número y función de los receptores nicotínicos  $\alpha 4$  y  $\beta 2$  (19). Estas lesiones convierten al fumador en dependiente de la nicotina, lo que da lugar a alteraciones físicas y psíquicas (síndrome de abstinencia). Para evitar las consecuencias negativas y desagradables de este síndrome, el fumador desarrolla una conducta de búsqueda “incontrolada e insana” de la nicotina a través del consumo de los cigarrillos (20). Por ello, la dependencia por la nicotina conduce a adicción por los cigarrillos o, lo que es lo mismo, a la adicción por el tabaco inhalado. Sin duda, la administración de nicotina mediante el consumo de cigarrillos o puros es la forma más rápida y segura de llegar a ser dependiente de esta droga, mientras que no es frecuente hacerse dependiente de la nicotina si ésta es consumida de forma diferente (por ejemplo, mediante terapia sustitutiva con nicotina) (20).



## **B. AFECTACIÓN RESPIRATORIA INDUCIDA POR EL TABACO**

Como ya se ha mencionado, el tabaquismo es la enfermedad más prevalente que afecta a la humanidad y además la primera causa aislada de morbilidad prematura evitable en los países desarrollados (3).

El humo del tabaco tiene numerosos efectos adversos sobre el aparato respiratorio (21). Afecta tanto a la estructura como a la función de la vía aérea central y periférica, además de alterar también el sistema autoinmune del pulmón. Se sabe que el humo del tabaco induce cambios en el epitelio de la mucosa bronquial, entre los que se incluye pérdida de los cilios, hipertrofia de las glándulas mucosas y aumento de las células caliciformes, lo que provocará sintomatología respiratoria inespecífica, como tos crónica, expectoración, disnea y sibilancias. Síntomas que disminuyen e, incluso, desaparecen al dejar de fumar (21).

El consumo de tabaco se relaciona con numerosas enfermedades respiratorias, siendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el cáncer de pulmón las más frecuentes, pero también existe evidencia científica de peso para relacionarlo con el asma, infecciones pulmonares, enfermedades intersticiales y otras enfermedades respiratorias.

### **1. Tabaco y enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

Ya en 1964, el *Advisory Committee to the Surgeon General of the United States* concluyó que fumar cigarrillos constituía un grave factor de riesgo de muerte por bronquitis y enfisema (22). La asociación entre tabaco y desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ha sido ampliamente demostrada, tanto en estudios retrospectivos como prospectivos (22). Aunque sólo los individuos predispuestos acaban desarrollando esta enfermedad, se ha probado sin duda alguna que existe una relación causal entre fumar cigarrillos y la aparición de EPOC, pero se identifica una enorme variabilidad en la reacción de la función pulmonar al tabaquismo. El elemento más relevante que predice el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) es el número de cajetillas de cigarrillos consumidas al año, pero sólo 15% de la

variabilidad del  $FEV_1$  se explica por dicho parámetro (paquetes x año) (22). La relación dosis-respuesta entre el deterioro de la función pulmonar y la intensidad del tabaquismo explica la mayor prevalencia de EPOC a medida que la persona envejece (22). Este dato sugiere que aunque el tabaco es el principal factor responsable del desarrollo de EPOC, que supone la cuarta causa de muerte a nivel global desde 2000 (23), existen otros factores ambientales, genéticos o de ambos tipos que contribuyen al efecto del tabaquismo sobre la génesis de la obstrucción del flujo aéreo (22).

Si bien fumar cigarrillos puros y tabaco de pipa también se vincula con la aparición de EPOC, las pruebas de dicha relación tienen menor peso, lo cual quizá dependa de la menor dosis de productos secundarios inhalados en estos tipos de tabaquismo (22).

Según los documentos de consenso actuales (24,25), la EPOC se define como una enfermedad prevenible y tratable caracterizada por una limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible. Se diagnostica mediante criterios funcionales ( $FEV_1/FVC$  post-broncodilatador  $<0,7$ ) si bien se reconoce como una enfermedad heterogénea con distintos fenotipos (24). La evidencia epidemiológica demuestra de forma categórica que el tabaquismo es, con diferencia, la causa más frecuente de EPOC en el mundo. El hábito tabáquico es responsable de más del 80-90% de los casos de esta enfermedad (26). Aunque en algunos casos, el desarrollo de la EPOC guarde relación con el tabaquismo pasivo, la contaminación y polución ambiental, la exposición a polvos ocupacionales y químicos, la hiperreactividad bronquial o el déficit de alfa-1-antitripsina (27), lo más característico, es que el enfermo presente una historia de más de 20 años de hábito tabáquico (25). A su vez, varios estudios han demostrado que dejar de fumar reduce los síntomas respiratorios (28) y disminuye la tasa de deterioro de la función pulmonar (29-32).

El consumo de tabaco y la inhalación de otros irritantes inician una respuesta inflamatoria en las vías aéreas periféricas, así como en el parénquima pulmonar. Como ya mencionamos antes, la inhalación del humo del tabaco aumenta la secreción de moco, incrementa la contractilidad del músculo liso bronquial y, sobre todo, desencadena una reacción inflamatoria crónica, en la que participan principalmente macrófagos y neutrófilos, que liberan sustancias proteolíticas y

radicales libres, lo que fomenta un incremento del estrés oxidativo y la degradación del parénquima pulmonar, por el desequilibrio del balance proteasas/antiproteasas (33,34). La inflamación en los fumadores sanos es muy parecida a la de los pacientes con EPOC en cuanto a las células, mediadores y proteasas inflamatorias, aunque menos pronunciada (33). Esto sugiere que la inflamación pulmonar de los pacientes con EPOC representa una exageración de la respuesta normal a los irritantes como el humo del tabaco (33).

La inflamación, el estrechamiento de la luz bronquial secundario al proceso de remodelación bronquial y el exudado inflamatorio favorece el desarrollo de obstrucción al flujo aéreo, que inicialmente afecta a las pequeñas vías aéreas de conducción, menores de 2 mm de diámetro (33). Otros factores que contribuyen a la limitación al flujo aéreo son la pérdida de retracción elástica pulmonar, debido a la destrucción de las paredes alveolares, y la desaparición del soporte alveolar a través de las uniones alveolares (33).

La identificación de obstrucción al flujo aéreo por espirometría es un requisito previo para el diagnóstico de EPOC (35). Además, resulta imprescindible para determinar la gravedad del paciente (35,36). Sin embargo, la identificación de una disminución de los volúmenes y flujos espiratorios forzados aporta una información global de la afectación pulmonar. Los bronquiolos respiratorios sólo contribuyen a una pequeña proporción de la resistencia al flujo aéreo. Por tanto, hasta que se afecte un número muy importante de bronquiolos respiratorios, no se produce un trastorno funcional (37). De hecho, cuando el FEV<sub>1</sub> y la capacidad vital forzada (FVC) empiezan a estar afectados, la evolución de la enfermedad ya puede constituir un fenómeno irreversible (38). Incluso, se ha descrito que puede existir destrucción de un tercio del parénquima pulmonar por enfisema, sin detectar alteraciones espirométricas (38).

Además, es importante destacar que los pacientes con EPOC tienen más probabilidades de padecer vasculopatía aterosclerótica, cáncer de pulmón y osteoporosis que los individuos con antecedentes tabáquicos similares pero sin limitación al flujo aéreo (39). Una serie de mecanismos podría explicar el aumento de la comorbilidad de los pacientes con EPOC. Entre

ellos, las consecuencias sistémicas del estado proinflamatorio que caracteriza a la enfermedad (40).

## **2. Tabaco y asma**

No hay una clara evidencia de que el humo del tabaco sea factor causal del desarrollo de asma, pero si se sabe que favorece la sensibilización alérgica, hace que el tratamiento sea menos eficaz y empeora el pronóstico (41). El tabaco provoca un peor control de la enfermedad lo que implica un aumento del riesgo de mortalidad con una mayor frecuencia de crisis asmáticas (42).

Los fumadores tienen con más frecuencia hiperrespuesta bronquial inespecífica que los no fumadores. Gerrard, et al. (41) pusieron de manifiesto que en fumadores asintomáticos se necesitan menos concentraciones de metacolina para provocar broncoconstricción que en sujetos no fumadores. En la pequeña vía aérea del fumador, se produce una reducción del calibre bronquial que ocasiona turbulencias en el flujo aéreo, lo que facilita la acumulación de tóxicos del tabaco en la mucosa bronquial. Además, el incremento de la permeabilidad de la mucosa bronquial permite la entrada de alérgenos, favoreciendo la hiperrespuesta bronquial (42).

También parece ser que el tabaco reduce la eficacia del tratamiento del asma y se ha comprobado que el efecto alcanzado por los corticoides inhalados resulta menor si los pacientes continúan fumando (42), probablemente porque interfiere con sus efectos anti-inflamatorios.

## **3. Tabaco e infecciones respiratorias**

Hay estudios epidemiológicos que demuestran que los fumadores tienen un mayor riesgo de infecciones respiratorias y de neumonía adquirida en la comunidad que los sujetos no fumadores, debido a una disminución del aclaramiento mucociliar y un incremento de la adherencia de gérmenes al epitelio respiratorio (43). Las infecciones más frecuentemente asociadas son el resfriado común, gripe, neumonitis por varicela y tuberculosis (44). En este

último caso, se sabe que el tabaquismo es un factor de riesgo para infección tuberculosa con un riesgo relativo en torno a 2,5 y además empeora el pronóstico en caso de enfermedad (45).

#### **4. Tabaco y neumotórax espontaneo**

El consumo de tabaco constituye el mayor factor de riesgo relacionado con la aparición de neumotórax, de forma que el 85% de casos sucede en fumadores (46). El riesgo relativo es mayor de 10, sobre todo en varones y con una relación dosis-dependiente (46).

#### **5. Tabaco y enfermedades pulmonares intersticiales difusas**

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) asociadas al consumo de tabaco constituyen un grupo heterogéneo de entidades clínicas. El tabaquismo ha sido asociado a algunas variedades de enfermedad pulmonar difusa, tales como la neumonía intersticial descamativa (NID), bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial (RBILD) e histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (43).

La bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar difusa (BR-EPID) corresponde a una variedad de neumonía intersticial idiopática caracterizada por inflamación crónica y fibrosis que afecta a los bronquiolos respiratorios y se observa fundamentalmente en sujetos fumadores (43). La BR-EPID es la manifestación clínica de la bronquiolitis respiratoria cuando se acompaña de enfermedad intersticial, ocurre más frecuentemente en individuos entre 30-40 años y su evolución y pronóstico son favorables con el tratamiento específico (suspensión del hábito tabáquico) (43).

Otras enfermedades pulmonares menos frecuentes que también se han relacionado con el hábito tabáquico son la neumonía intersticial descamativa (NID), en la que el 90% de los pacientes son fumadores, y el granuloma eosinófilo, donde casi todos los pacientes son o han sido fumadores (43). A diferencia de la neumonía intersticial usual (NIU), los pacientes son más jóvenes y presentan una buena evolución clínica. Otra EPID asociada al tabaco es la histiocitosis de

células de Langerhans (HCL), anteriormente denominada histiocitosis X (43). Es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por la presencia de lesiones granulomatosas que contienen histiocitos de Langerhans y eosinófilos. Clínicamente, la HCL se suele diagnosticar de modo accidental en individuos asintomáticos o en ocasiones asociada a síntomas respiratorios. El neumotórax espontáneo es una complicación que aparece en el 15% de los pacientes, de ahí que algunos pacientes debuten clínicamente con dolor torácico agudo y disnea.

La relación exacta entre el consumo de tabaco y las dos neumonías intersticiales idiopáticas más frecuentes, la neumonía intersticial usual (NIU) y neumonía intersticial no específica (NINE), todavía está por definir. Estudios clínicos y epidemiológicos que han intentado establecer una relación causal entre ambas entidades, no han llegado a conclusiones definitivas (21). De hecho, la prevalencia de “fibrosis pulmonar idiopática” en series de ex-fumadores varía entre el 41 y el 83% (47).

## **6. Tabaco y trastornos del sueño**

El ronquido y el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) son dos trastornos en los que el tabaco puede suponer un factor de riesgo, si bien no está claro que sea independiente de otras causas. Sí se sabe que los fumadores tienen un mayor número de eventos respiratorios nocturnos y que existe un efecto dosis-dependiente, atribuyendo esto a una respuesta inflamatoria excesiva en la vía aérea superior (48).

## **7. Tabaco y cáncer de pulmón**

Actualmente, resulta abrumadora la evidencia que confirma al tabaco como agente inductor del cáncer de pulmón. Supone el principal factor de riesgo, causando un 22% de muertes a nivel mundial y un 71% de muertes por cáncer de pulmón (49). En el humo del tabaco existen gran cantidad de sustancias carcinógenas y cocarcinógenas (con un efecto coadyuvante o facilitador del desarrollo de tumores). Las más importantes son los hidrocarburos aromáticos policíclicos,

las nitrosaminas, el formaldehído-acetaldehído, el arsénico, los aditivos y los elementos radioactivos (50). Estas sustancias no actúan todas de la misma manera y se clasifican, según la forma en la que contribuyen a la generación de un tumor del siguiente modo.

- *Carcinógenos directos*. Aquellas sustancias que a la dosis adecuada, son capaces de provocar por sí mismas el daño que genera el cáncer.
- *Carcinógenos iniciadores*. Sustancias que pueden producir un daño genético a nivel celular generando una mutación tumoral.
- *Sustancias promotoras*. Sustancias que son inactivas por sí mismas, pero que ayudan a otras a provocar efectos que activen el proceso tumoral.
- *Cocarcinógenos*. Sustancias que unidas a otras como los iniciadores son capaces de desencadenar y desarrollar la degeneración tumoral.
- *Sustancias aceleradoras*. Carecen de efecto carcinógeno por sí mismas, pero pueden ayudar a la aparición del cáncer.

Se admite, por tanto, que la acción del humo del tabaco es el resultado de la acción conjunta de múltiples sustancias que se potencian por diversos mecanismos como la alteración de la inmunidad, la acción celular directa y la alteración enzimática (43). En la membrana de las células del epitelio bronquial y de los macrófagos alveolares se encuentra la aril-hidrocarbónico-hidroxilasa, enzima que va a dar lugar a la degradación, por oxidación, de los hidrocarburos aromáticos, la formación de epóxidos y dioepóxidos los cuales van a reaccionar con la ARN-polimerasa y el ADN celular, facilitando la aparición de células tumorales. Se han demostrado mayores cantidades de esta enzima en los fumadores y, además, está regulada genéticamente, de modo que los homocigóticos tienen cifras más altas y, por tanto, mayor riesgo de desarrollar un cáncer relacionado con el tabaco (43).

Uno de los mayores estudios en los que se evaluó la relación entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón ha sido el *American Cancer Society and Cancer Prevention Study II* (ACS-CPSII) (43). En el mismo, se comprobó que el riesgo de padecer cáncer de pulmón en varones fumadores es 21 veces mayor que en varones no fumadores. En mujeres, el riesgo de las fumadoras resulta 12

veces mayor al encontrado en las no fumadoras. Además, el riesgo está relacionado con la cantidad de cigarrillos fumados.

También se ha observado que cuando se deja de fumar, se produce un declive progresivo en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, de manera que, después de 15 años, el riesgo observado en la población exfumadora se ha reducido en un 80 a 90%, si bien nunca llega a ser igual al observado en la población no fumadora, sobre todo cuando se trata de grandes fumadores (51).

El tabaquismo incrementa el riesgo de padecer cualquiera de los tipos histológicos de carcinoma broncogénico, lo que está en relación con la cantidad de cigarrillos fumados y la profundidad de las caladas. De hecho, en las últimas décadas se está observando un incremento de la frecuencia relativa de adenocarcinoma, que se relaciona con la introducción de filtros que favorecen el depósito del humo del tabaco en regiones pulmonares más periféricas, donde resulta más frecuente este tipo de tumor (51).

Además de su indiscutible relación con el cáncer de pulmón, el tabaquismo también es causa de otros procesos neoplásicos, como el cáncer de laringe, vejiga, cavidad oral, riñón, esófago, estómago, hígado, páncreas y útero (51).

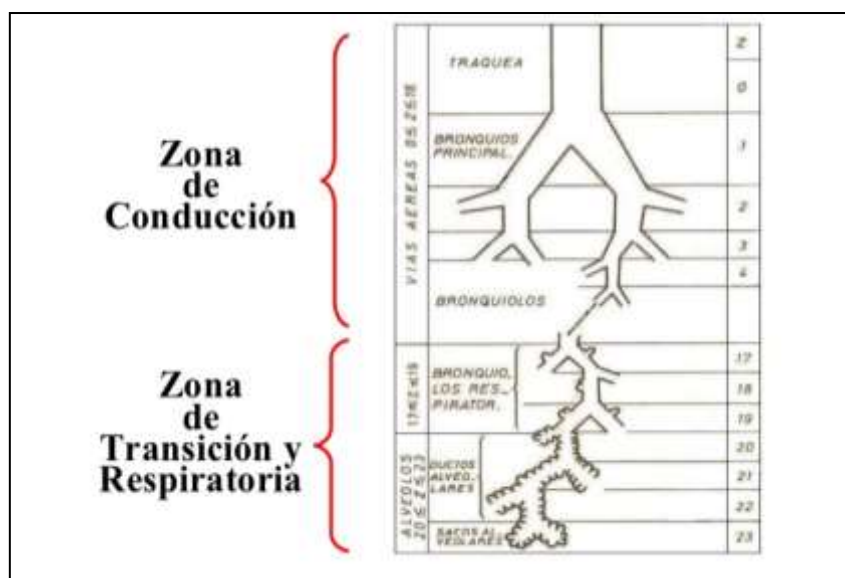


## **C. FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LAS PEQUEÑAS VIAS AÉREAS**

El papel de la pequeña vía aérea en la patogénesis de las enfermedades respiratorias obstructivas, principalmente en la EPOC, ha sido tema de debate desde hace mucho tiempo. Hoy en día se admite que cambios en la estructura y función de la pequeña vía aérea desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de limitación del flujo aéreo (52). Un conocimiento más preciso de esta porción del tracto respiratorio resulta de gran importancia, pues es a dicho nivel donde tienen lugar los primeros efectos del tabaco.

### **1. Anatomía y función de la pequeña vía aérea**

Las vías aéreas inferiores se originan en la tráquea, que se bifurca y forma los bronquios principales derecho e izquierdo. Cada uno de ellos se introduce en el pulmón y se divide de forma sucesiva hasta un número no inferior a 23 generaciones, que acaban en los sacos alveolares. Las primeras tres generaciones se denominan bronquios, por poseer cartílago en su pared. Desde la generación 4 a la 16, se habla de bronquiolos, siendo los bronquiolos terminales los que corresponden a la 16ª generación, resultando la porción más pequeña de las vías aéreas carente de alveolos y con una pared fibromuscular. Estas 16 primeras generaciones forman la vía aérea de conducción (espacio muerto anatómico), con un volumen estimado de 150 ml. El acino o unidad respiratoria pulmonar se define como la zona del pulmón que depende de un bronquiolo terminal. Cada bronquiolo terminal da lugar a tres generaciones de bronquiolos respiratorios, que son las primeras estructuras que poseen algún saco alveolar (generaciones 17,18 y 19). Los bronquiolos respiratorios se continúan con los conductos alveolares (generaciones 20,21 y 22) y los sacos alveolares (generación 23). Esta región, donde tiene lugar el intercambio gaseoso, se conoce como zona respiratoria y constituye la mayor parte del volumen alveolar (2.500-3.000 ml) (**figura 2**).



**Figura 2.** Anatomía de la vía aérea inferior. Se delimitan la zona de conducción y la zona respiratoria con las sucesivas generaciones bronquiales hasta llegar al acino alveolar. Modificada de Núñez y Cosío (53)

A través de los poros de Khon se aprecia una comunicación anatómica directa entre los diferentes alveólos. Mediante los canales de Lambert, se establece una comunicación entre alveólos y bronquiolos (52). El diámetro de los bronquiolos no supera 1 mm y el grosor de sus paredes no es mayor de 0,1 mm (52).

A modo de resumen, el árbol traqueobronquial está formado por las vías que conducen el aire hasta la zona de intercambio gaseoso. A medida que penetran en los pulmones, estos conductos van dividiéndose y reduciendo progresivamente el grosor de su pared hasta llegar a la zona de intercambio gaseoso, constituido por los bronquiolos respiratorios y los sacos alveolares. En general, el término vía aérea pequeña (VAP), engloba a aquellos conductos con diámetro interno inferior a 2 mm, que funcionalmente se caracterizan por (41):

- 1) La sección transversa de una generación de VAP es muy superior a la de las vías aéreas de mayor calibre. Como el flujo de aire es el mismo en todas las secciones, la velocidad de éste será mucho menor en las VAP, desarrollándose en ellas un flujo laminar que contrasta con las turbulencias que se crean en las vías respiratorias centrales de mayor calibre. Como consecuencia, y en contraste con los conductos proximales, en condiciones normales, las vías respiratorias distales son zonas de

baja resistencia al flujo aéreo y contribuyen en menos del 10% a la resistencia pulmonar total (54).

- 2) El líquido que baña la pared interior de las VAP tiene características de surfactante. Su reducida tensión de superficie impide el colapso de las vías respiratorias durante la espiración.
- 3) Ausencia de cilios y tejido cartilaginoso.

La importancia funcional de la pequeña vía aérea fue puesta de manifiesto por Hogg, et al. (55), quienes comprobaron que las vías aéreas con un diámetro interno inferior a 2 mm contribuyen en no más de un 25% a la resistencia total al flujo aéreo de los sujetos sanos, incrementándose entre 4 y 40 veces en pacientes fumadores con enfisema. La pequeña vía aérea es la región con mayor tejido muscular de árbol bronquial y no cuenta con tejido cartilaginoso que limite los efectos de constricción. También es considerada la zona más sensible a mediadores contráctiles, lo que la convierte en la diana ideal en todas aquellas enfermedades que originan algún grado de contracción de la musculatura lisa (52).

## **2. Inflamación inducida por el humo del tabaco**

Los fumadores muestran de forma característica una respuesta inflamatoria exagerada en sus vías aéreas. Dicha respuesta consiste en la acumulación de macrófagos cargados de pigmentos en las vías respiratorias bajas, circunstancia denominada “enfermedad de las vías respiratorias pequeñas” (56,57). Además, existe un aumento de neutrófilos y alteración de la distribución de los linfocitos, en concreto, un incremento de los CD8 con respecto a los CD4, rasgo de la EPOC que aumenta con la gravedad de la enfermedad (58,59).

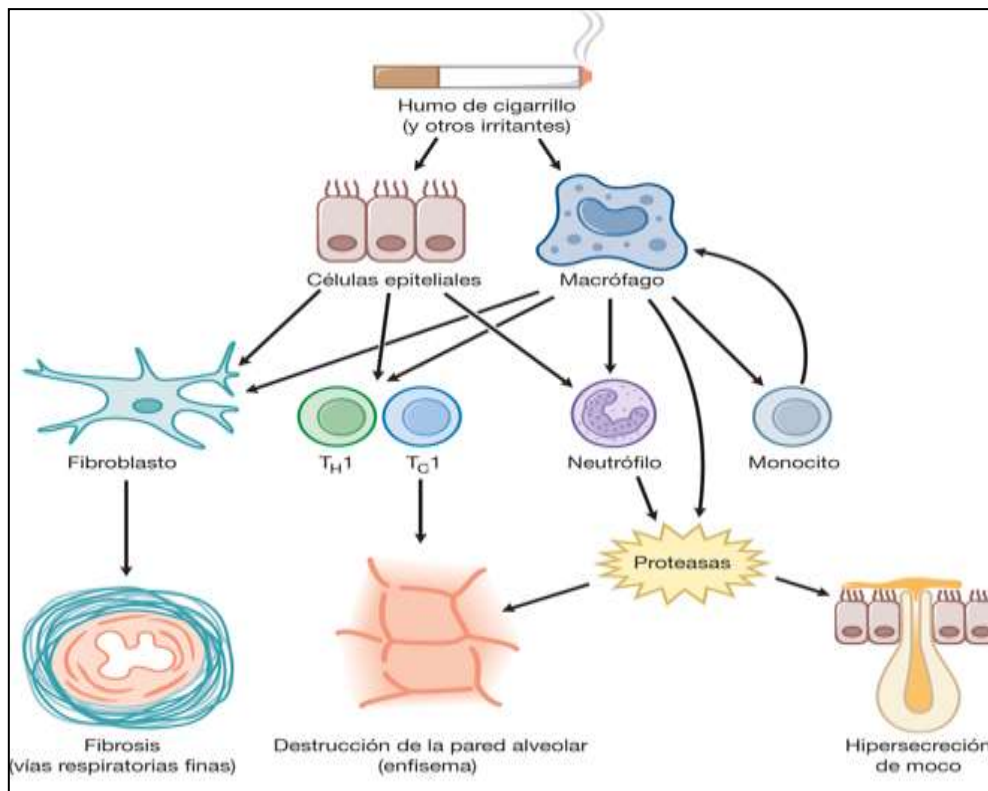
Además de la respuesta inflamatoria en el pulmón, en los fumadores también se aprecia una respuesta inflamatoria sistémica característica. En ellos, se observa un aumento del 20-25% de los neutrófilos en sangre periférica, que se correlaciona con el grado de pérdida de función

pulmonar (60,61). Otras pruebas en apoyo de la respuesta inflamatoria sistémica en los fumadores son el aumento del fibrinógeno y de la proteína C reactiva y los indicios de disfunción endotelial (62). La capacidad del humo del tabaco para estimular la inflamación pulmonar local y sistémica, se considera un importante mecanismo patogénico que conduce a la enfermedad pulmonar y extrapulmonar. Es interesante que la inmensa mayoría de los fumadores muestre un aumento de la inflamación, aunque los que manifiesten una enfermedad clínicamente significativa sean menos.

En el pulmón, son varios los tipos de células que pueden ser activadas para liberar mediadores inflamatorios como respuesta al cigarrillo. El humo del tabaco puede activar tanto a los macrófagos alveolares como a las células epiteliales de la vía respiratoria (63-65) para sintetizar una serie de factores quimiotácticos y de mediadores inflamatorios. Las células inflamatorias reclutadas y activadas por el humo del tabaco son capaces de inducir daño tisular por una serie de mecanismos. Las células inflamatorias son importantes fuentes de oxidantes, y la sobrecarga de especies reactivas de oxígeno puede dañar a los componentes proteicos, lipídicos y de ácidos nucleicos del pulmón. En la actualidad, es difícil determinar si el daño inducido por oxidantes proviene directamente de los derivados del humo del tabaco o es debido a la generación de oxidantes por las células inflamatorias reclutadas. No obstante, como la capacidad de producción de oxidantes por las células inflamatorias supera en gran medida a los oxidantes contenidos en el humo de tabaco, es probable que la amplificación por la célula inflamatoria desempeñe un papel importante (66).

El humo del tabaco no sólo conduce al daño tisular, sino que puede comprometer a los mecanismos de reparación tisular (67). En este contexto, el pulmón, como la mayoría de los tejidos, tiene una gran capacidad de reparación tras la agresión. El humo del tabaco es capaz de inhibir el reclutamiento, la proliferación, la producción y remodelación de la matriz y la apoptosis, tanto de las células epiteliales como de las células mesenquimales (68). Por tanto, es probable que la alterada estructura tisular característica de los pulmones de los fumadores resulte no sólo del daño directo inducido por el humo, sino también de una alteración de los

mecanismos de reparación celular. La alteración de la reparación tisular probablemente contribuye no sólo a las lesiones de las vías respiratorias de los fumadores, sino también a las alteraciones enfisematosas de las estructuras alveolares y los trastornos vasculares, tanto del parénquima pulmonar como de las vías respiratorias (**figura 3**).



**Figura 3.** Representación esquemática de los mecanismos implicados en el daño pulmonar originado por la inhalación de humo de tabaco

La EPOC es un trastorno en constante evolución, considerada por los expertos como un problema de salud con extraordinaria importancia socio-sanitaria, al tratarse de una enfermedad muy prevalente tanto en la actualidad como en el futuro inmediato, asociada a un importante consumo de recursos socioeconómicos especialmente vinculados a los episodios de agudización, impacto sobre calidad de vida y pronóstico vital del paciente (52). Desde el punto de vista patológico, la EPOC se caracteriza por dos aspectos que coexisten con frecuencia: anomalías en la vía aérea pequeña, que acaban originando oclusiones de la luz bronquial, y

destrucción parenquimatosa (enfisema), que disminuye la retracción elástica del pulmón favoreciendo la colapsabilidad de las vías aéreas. Estas alteraciones no sólo se asocian a la limitación al flujo aéreo, sino que también se consideran contribuyentes principales al progresivo deterioro de la función pulmonar.

## **D. ESTUDIO DE LA PEQUEÑA VÍA AÉREA**

La vía aérea distal es un compartimento anatómico difícil de estudiar debido a su inaccesibilidad. Hasta la fecha, su evaluación funcional sólo era posible mediante técnicas de función pulmonar clásicas, que únicamente proporcionaban información generalmente de carácter indirecto, no definitiva ni concluyente. Afortunadamente, y gracias al desarrollo de distintas técnicas, actualmente resulta posible una aproximación más específica a esta porción de las vías aéreas.

La exploración *in vivo* de la pequeña vía aérea se puede llevar a cabo con técnicas de estudio funcional, técnicas de imagen y con técnicas invasivas y no invasivas que permitan medir el grado de inflamación y remodelado.

### **1. Evaluación funcional**

#### ***a. Espirometría***

La prueba de función pulmonar que se efectúa de forma universal para el diagnóstico y monitorización de la obstrucción al flujo aéreo es la espirometría. Desde hace mucho tiempo, se conoce que el daño incipiente inducido por el tabaco tiene lugar a nivel de la pequeña vía aérea, por lo que la medición de los flujos mesoespiratorios e instantáneos se ha utilizado para su detección precoz, aunque con el tiempo ha caído en desuso. En cualquier caso, es necesario destacar que mucha de la información sobre el impacto de los trastornos obstructivos en la VAP procede de estudios en los que se evaluó mediante parámetros espirométricos (69,70).

Berhane, et al. (70) examinaron la evolución espirométrica de una cohorte de 2.277 escolares seguidos durante cuatro años. Comprobaron que el desarrollo de una historia de asma en niños se asociaba a un deterioro del flujo mesoespiratorio ( $FEF_{25-75\%}$ ) y del flujo espiratorio forzado al 75% de la capacidad vital ( $FEF_{75\%}$ ), mientras que no guardaba relación con la caída de la capacidad vital forzada (FVC) o del volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ). Los flujos espiratorios, además de alterarse en el debut del asma se deterioran con el tiempo de

evolución de la enfermedad, de tal forma que los niños con diagnóstico de asma desde hace más de 6 años tenían una mayor disminución del  $FEF_{25-75\%}$  y del  $FEF_{75\%}$  que los niños diagnosticados hace menos de tres años (70).

A pesar de esto, los flujos mesoespiratorios y espiratorios instantáneos no se han generalizado por la considerable variabilidad que demuestra y la dependencia de los valores de la FVC en el momento de su determinación. También se sabe que sus límites inferiores de la normalidad resultan excesivamente amplios y hoy por hoy no existen puntos de corte claros para la identificación del intervalo de referencia. Ya en el estudio *Third National Health and Nutrition Examination Survey*, más de la cuarta parte de 5.938 adultos nunca fumadores tenían un  $FEF_{25-75\%}$  menor del 80% de su valor de referencia, mientras que un 42% de los fumadores con disminución del  $FEV_1/FVC$  tenían valores de  $FEF_{25-75\%}$  y  $FEF_{75\%}$  por encima de valores de su límite inferior de la normalidad (71).

Se ha sugerido que la relación entre FVC y la capacidad vital lenta (FVC/SVC) también puede indicar el estado de la VAP, por obstrucción o pérdida de retracción del parénquima pulmonar (72), aunque su uso no se ha generalizado.

Otro procedimiento consiste en el registro de la curva flujo-volumen respirando gases de distintas densidades. En condiciones normales, las curvas obtenidas con un gas de menor densidad (helio), evidencian un acusado incremento de la rama espiratoria, por un incremento del flujo espiratorio a través de las vías aéreas de menor calibre. Cuando esta circunstancia no se produce, traduce o supone un posible indicio de afectación de la VAP. La considerable variabilidad de dichos procedimientos, junto con la ausencia de puntos de corte validados y contrastados, ha hecho que no se hayan consolidado (72).



### ***b. Volúmenes pulmonares estáticos***

En ausencia de limitación al flujo espiratorio, un incremento del volumen residual (RV) podría atribuirse a un cierre prematuro de la VAP o a una disminución de la retracción elástica pulmonar y, menos frecuentemente, a la activación de los músculos inspiratorios al final de la espiración. En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la afectación de la pequeña vía aérea podría manifestarse a través de un incremento del cociente RV/capacidad pulmonar total (TLC). De hecho, se ha demostrado que para un mismo nivel de  $FEV_1/FVC$ , los pacientes con obstrucción grave tienen un cociente RV/TLC mayor que los enfermos con obstrucción leve-moderada (73).

### ***c. Resistencias***

Otra faceta en la evaluación de la función pulmonar y la VAP, es el estudio de las resistencias. La determinación mediante pletismografía de la resistencia de las vías aéreas ( $R_{aw}$ ) puede aportar algún dato adicional sobre la función de la VAP, pero no refleja de forma específica anomalías en dicha porción del árbol respiratorio. La medida de las resistencias pulmonares por interrupción del flujo también resulta muy inespecífica. Por ello, la determinación de la resistencia del sistema respiratorio mediante la técnica de oscilación forzada, está ganando cada vez más aceptación.

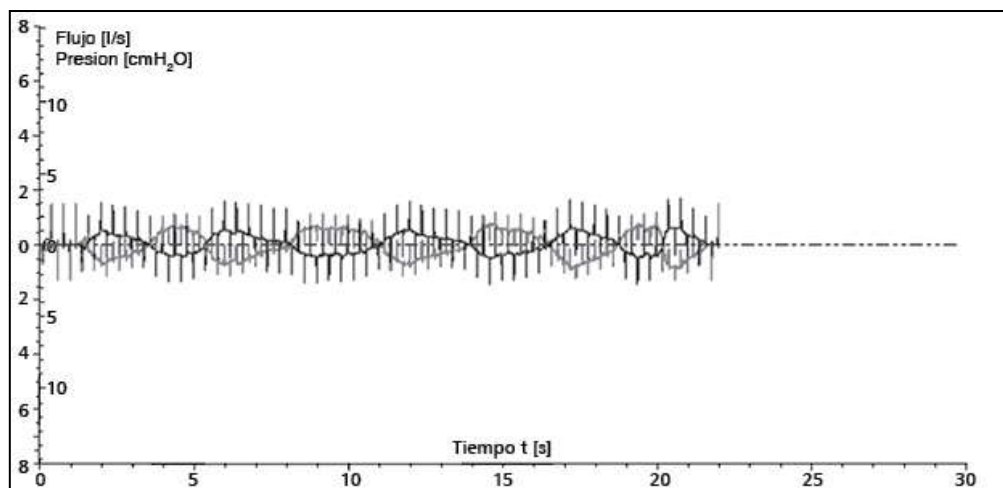
La mayoría de las pruebas de función pulmonar requieren una colaboración activa por parte del paciente y sus valores son dependientes del esfuerzo realizado. En este caso, la oscilometría forzada (FOT) es una técnica que mide de forma no invasiva la mecánica respiratoria, requiriendo una mínima cooperación. El concepto básico de la patología obstructiva, es la existencia de un aumento de la resistencia al paso del aire a través de las vías aéreas. La oscilación forzada consiste en aplicar presiones en la boca de un sujeto, mediante un generador de impulsos, mientras respira a volumen corriente a través de una boquilla. Para ello, el paciente

se coloca sentado, con la espalda recta, el cuello ligeramente extendido, las manos sujetando las mejillas y una pinza nasal, y se le solicita que respire tranquilamente (72) (**figura 4**).



**Figura 4.** Maniobra exploratoria de oscilometría de impulsos

Mientras el paciente respira a través del equipo, se mide la presión y flujo en la boca y se registra a cada frecuencia, lo que permite calcular la *impedancia respiratoria* ( $Z$ ) del sujeto. Este parámetro corresponde a la suma de todas las fuerzas que se oponen a los impulsos de presión (oscilaciones) y consta de dos componentes: *la resistencia* ( $R$ ) y *la reactancia* ( $X$ ) (**figura 5**). Mientras la *resistencia* corresponde a la presión perdida y proporciona información sobre las vías aéreas de conducción, la *reactancia* corresponde al eco o resistencia de rebote e informa sobre la distensibilidad de las vías aéreas y el pulmón (72).

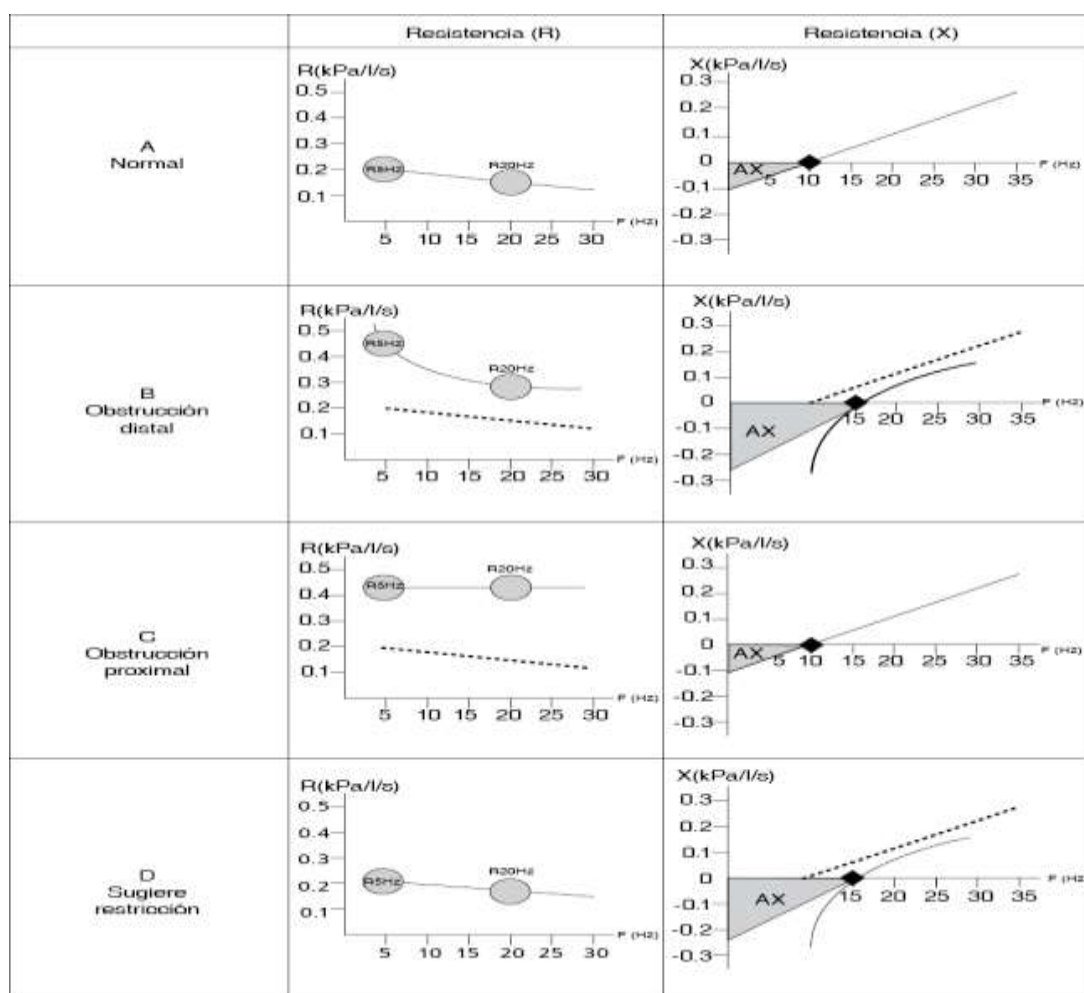


**Figura 5.** Registro obtenido durante la oscilometría

Por lo general, la resistencia se determina a dos frecuencias de oscilación. La resistencia a alta frecuencia (20Hz) depende fundamentalmente de las vías aéreas más centrales, por lo que se denomina también resistencia central ( $R_c$ ), mientras que las oscilaciones de baja frecuencia (5Hz) se transmiten de forma más extensa a lo largo de las vías aéreas, por lo cual la resistencia que se opone a ella representaría la resistencia total. Por tanto, la diferencia entre la resistencia de baja y alta frecuencia ( $R_5 - R_{20}$ ) representa la resistencia de las vías aéreas periféricas ( $R_p$ ). En un sujeto normal, apenas existen diferencias entre  $R_5$  y  $R_{20}$ , es decir, no se evidencia dependencia de la frecuencia de la resistencia. Por el contrario, la dependencia de la frecuencia de la resistencia, es decir cuando  $R_5$  es mayor que  $R_{20}$ , pone de manifiesto la existencia de una obstrucción de la VAP.

La reactancia pulmonar ( $X$ ) traduce las propiedades elásticas de los pulmones. Con la oscilometría de impulsos, las propiedades elásticas de las porciones más periféricas del pulmón son consideradas en términos de capacidad para almacenar energía. La reactancia pulmonar medida a 5Hz ( $X_5$ ) depende de la elasticidad del tórax y pulmones, de las dimensiones de las vías aéreas ventiladas y del grado de obstrucción de las vías aéreas periféricas. En trastornos que afectan a la resistencia o rigidez pulmonar, la reactancia empeora mostrándose en el registro como más negativa (73).

Otros parámetros que aporta esta prueba son el área de reactancia (AX), que se correlaciona con la superficie comprendida entre la curva de la reactancia y la línea del cero con el eje de ordenadas, y la frecuencia de resonancia (Fres), o frecuencia a la que la reactancia es cero. Ambas variables tienden a aumentar cuando hay una alteración de las vías aéreas y disminuyen en respuesta a fármacos broncodilatadores. La valoración conjunta de todos estos parámetros logra discernir entre un sujeto normal y pacientes con afectación de la vía aérea central o periférica (**figura 6**).



**Figura 6.** Representación esquemática de los distintos patrones funcionales obtenidos por oscilometría de impulsos

En los sujetos con afectación de la VAP, es característico detectar una R5 elevada con una R20 normal, una X5 por debajo del valor de referencia y una Fres elevada. Patrón que resulta totalmente distinto en la afectación de las vías aéreas centrales o de mayor calibre, donde se identifican valores elevados tanto de R5 como R20, por lo cual no existe dependencia de la frecuencia. Además, en este caso X5 y Fres son normales.

Así como la oscilometría es útil en la detección de obstrucción de la VAP, dicha técnica consigue diferenciar distintos niveles de gravedad de la obstrucción como se ha demostrado en el asma, y resulta muy sensible al efecto de los broncodilatadores, tanto en adultos como en niños de muy corta edad (74,75).

#### ***d. Lavado de nitrógeno***

La prueba de lavado de nitrógeno es una técnica sensible y reproducible con la cual el paciente respira en un circuito abierto inspirando oxígeno al 100% y se mide el aire inspirado mediante un espirómetro y la concentración de nitrógeno mediante un analizador. Esta prueba tiene la capacidad de diferenciar la ventilación proveniente de conductos periféricos de la vía aérea y ventilación procedente de la vía aérea más proximal. Sin duda, la prueba mediante respiración única, constituye uno de los procedimientos clásicos en el estudio de la VAP. Si el cierre de la VAP durante la espiración, que normalmente se origina a bajos volúmenes pulmonares, se produce a elevados volúmenes, se induce que existe atrapamiento aéreo (72).

Más recientemente, se ha desarrollado un método de lavado de nitrógeno por respiración múltiple, que permite determinar dos parámetros: el índice de heterogeneidad de la velocidad conductiva (*Scond*) y el índice de heterogeneidad de la ventilación acinar (*Sacin*) (76). Aunque la información disponible todavía es limitada, estos dos parámetros resultan muy sensibles en la detección del efecto de intervenciones terapéuticas dirigidas al territorio que representan. En concreto, la existencia de un *Sacin* alterado identifica a asmáticos que responden mejor a

corticoides inhalados en partículas ultrafinas, que actúan de forma más selectiva sobre la VAP (77).

La escasa disponibilidad de equipos comerciales para realizar estas determinaciones, tanto por respiración única como por reinhalación múltiple, hace que sea difícil la generalización de estos procedimientos.

## **2. Evaluación del componente inflamatorio**

La pequeña vía aérea representa una zona del árbol bronquial difícil de abordar mediante fibrobroncoscopia, por lo que para poder valorar o investigar biomarcadores inflamatorios de la pequeña vía aérea de forma directa, es necesaria una resección mediante cirugía o biopsias transbronquiales, lo que limita su aplicación en la práctica clínica. Por su característica de no invasividad y de repetitividad, el esputo inducido es una técnica muy útil para la evaluación del componente inflamatorio de las vías respiratorias proximales, pero no para las VAP, pues la celularidad obtenida en ellas no se corresponde con la hallada en biopsias o lavado broncoalveolar dirigido. Por tanto, serían más útiles a este respecto técnicas que analizan el aire exhalado, procedente de las vías aéreas más distales, entre las que se encuentra el condensado de aire exhalado y la determinación del óxido nítrico exhalado.

### ***a. Condensado del aire exhalado***

El procedimiento para recoger aire exhalado es muy sencillo y bien tolerado. Sólo se requiere que el sujeto respire a través de una boquilla durante unos 10-15 minutos. El resultante de dicha maniobra pasa a través de un sistema de refrigeración que lo condensa, proporcionando una muestra del líquido que baña las vías respiratorias. Algunos autores han descrito la presencia de surfactante en dichas muestras (78), en las que además es posible detectar macromoléculas aunque no células, lo que convierte al condensado del aire exhalado en una alternativa atractiva

para evaluar las vías respiratorias más periféricas. A pesar de esto, aún no hay trabajos de validación para su aplicación específica en la evaluación de la VAP.

**b. *Modelos multicompartimentales de óxido nítrico exhalado***

El óxido nítrico (NO) es generado por una amplia variedad de tipos celulares que incluyen células epiteliales, nerviosas, endoteliales e inflamatorias, mediante una reacción que es regulada por la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS). Es un gas lipofílico, de vida media muy corta, que se forma a partir del aminoácido L-arginina mediante la acción de la enzima NO-sintasa (NOS), de la cual existen al menos tres isoformas. Una de ellas, la NOS inducible, es estimulada por diversas citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa y beta, interferón gamma, interleucina 1 $\beta$ ), productos bacterianos (endotoxinas), moléculas de adhesión y por otros estímulos (virus, alérgenos o contaminantes ambientales), y resulta sensible a los corticoides (79).

La determinación del óxido nítrico en el aire exhalado es un método sencillo, reproducible y no invasivo, que permite conocer el estado inflamatorio de la vía aérea en pacientes con enfermedades respiratorias. La detección de valores elevados de NO en el aire exhalado puede ser consecuencia de una sobreactividad de la vía oxidativa, reflejando una inducción de la actividad NOS por citoquinas proinflamatorias (80).

Inicialmente, se consideró que el NO exhalado se sintetizaba en las vías aéreas de mayor calibre. Sin embargo, esta concepción se ha modificado parcialmente al comprobar que tanto los alveólos como las vías aéreas de conducción tienen capacidad de formar NO (81). Se acepta que los cambios dinámicos del NO en el aire espirado se explican mejor mediante un modelo pulmonar constituido por dos compartimentos adyacentes, alveolar y bronquial.

La concentración alveolar de óxido nítrico (CANO) determinada mediante mediciones a múltiples flujos espiratorios ha sido propuesta como un potencial marcador de inflamación a

nivel de la vía aérea distal (82,83), que experimenta una reacción inflamatoria precoz en fumadores en riesgo de desarrollar una EPOC (84). Se ha demostrado que la CANO está elevada en asmáticos y en pacientes con EPOC de diferentes niveles de gravedad (85). Diversas evidencias muestran que la CANO guarda relación con el grado de inflamación de la VAP. Los eosinófilos recuperados mediante lavado broncoalveolar en enfermos con asma grave se relacionan con la CANO. De igual forma, se ha demostrado una relación entre la CANO y los eosinófilos pulmonares en biopsias de ratones estimulados por alérgenos (86), así como con parámetros funcionales de afectación de la vía aérea distal, como el lavado del nitrógeno (87).

### **3. Técnicas de imagen**

Actualmente, las pruebas de imagen son una herramienta útil en la valoración de las distintas enfermedades respiratorias como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) entre otras. Sin embargo, la rentabilidad del estudio estará muy relacionada con el tipo de prueba seleccionada para cada caso (88).

La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es la técnica de elección para estudiar las enfermedades difusas del parénquima y de la vía aérea pequeña. Se dispone de diferentes clasificaciones de las enfermedades de la pequeña vía aérea, basadas en criterios histológicos, clínicos e, incluso, radiológicos (89). La TCAR torácica con obtención de cortes en espiración (dinámicos), demuestra posibles alteraciones en la atenuación del parénquima pulmonar, que constituyen un posible indicador indirecto de atrapamiento aéreo por afectación de la pequeña vía aérea (90-93).

Los hallazgos radiológicos en la TCAR vinculados a afectación de la pequeña vía aérea, se dividen en dos grandes grupos: signos directos y signos indirectos.



**Signos directos** sugestivos de patología bronquiolar son: 1) engrosamiento de la pared bronquiolar, 2) dilatación de la luz bronquiolar, y 3) relleno e impactación de la luz bronquiolar por material infectado o moco.

**Signos indirectos.** Las zonas de parénquima pulmonar que alternan diferentes valores de atenuación, ocasionan una imagen radiológica conocida como “patrón en mosaico”. Se trata de una alteración inespecífica y perfectamente documentada, que se detecta en enfermedades de la pequeña vía aérea, pero también en enfermedades infiltrativas difusas e, incluso, en enfermedades de origen vascular (93,94).

Cuando en un sujeto sano se efectúan cortes espiratorios dinámicos, se observa un aumento uniforme de la densidad del parénquima pulmonar debido a la disminución fisiológica del aire intrapulmonar. En las enfermedades pulmonares caracterizadas por aumento del atrapamiento aéreo, no se identifica este incremento uniforme de la densidad. Por lo que en pacientes con sospecha clínica de afectación de la pequeña vía aérea con estudio tomográfico inspiratorio normal, debe llevarse a cabo siempre un análisis estudio dinámico espiratorio para descartar atrapamiento aéreo (95).

Desde un punto de vista morfológico, los vasos pulmonares de las zonas con atrapamiento aéreo son de menor calibre, debido a un fenómeno de vasoconstricción secundario a la hipoxia mantenida en dichas zonas. En los pacientes con patología bronquiolar crónica irreversible, la disminución del calibre de los vasos se debe a cambios estructurales (hipertrofia) en su pared (96), mientras que el patrón de “perfusión en mosaico” atribuido a patología vascular pulmonar primaria (enfermedad trombo-embólica y/o hipertensión pulmonar arterial), se debe a la alteración de zonas hiperperfundidas con zonas hipoperfundidas, donde el calibre de los vasos pulmonares será de mayor calibre en las zonas hiperperfundidas (blanca). En dicho caso, cortes espiratorios no demostrarían zonas de atrapamiento aéreo en las zonas hipoperfundidas (88).

Si actualmente se reconoce que la EPOC es una enfermedad heterogénea, con diferentes niveles de gravedad, en la que coexisten alteraciones de la vía aérea y enfisema. Por tanto, es

aconsejable considerar los distintos hallazgos radiológicos atendiendo a los dos fenotipos principales: 1) Bronquitis crónica y 2) Enfisema.

Bronquitis crónica. El tabaco es el factor de riesgo más importante asociado a su desarrollo. Es una definición clínica caracterizada por aumento del volumen de las secreciones bronquiales, capaz de producir tos y expectoración matutina durante tres meses consecutivos, al menos durante dos años seguidos. Aunque la radiografía de tórax no es diagnóstica de EPOC, en estos sujetos se puede apreciar un engrosamiento de las paredes bronquiales, imágenes con morfología “anular” o en “rail”, signos de hiperinsuflación así como un aumento del tamaño de estructuras vasculares proximales (*cor pulmonale*). La detección de engrosamiento de las paredes bronquiales mediante TCAR no es un signo exclusivo de la bronquitis crónica, pues también puede encontrarse en otras enfermedades inflamatorias de la vía aérea, como el asma o infecciones respiratorias (88).

Enfisema. Histológicamente, se define por el aumento permanente de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, asociado a la destrucción de la pared alveolar, con o sin fibrosis evidente. La sensibilidad de la radiografía simple de tórax para la detección de enfisema es baja (24-80%) (88). Sólo identifica aquellos casos en los que la enfermedad se encuentra en estadio avanzado, mostrando en la proyección lateral un aumento del espacio retroesternal y, en proyección anteroposterior, aplanamiento diafragmático. El enfisema moderado no se detecta en la radiografía simple de tórax (96). Por el contrario, la TCAR es muy útil para el estudio y detección de enfisema (97). Se puede apreciar una afectación leve sin repercusión funcional e identificar distintos tipos de enfisema, así como la localización y gravedad de las lesiones (96). En sujetos sanos, la densidad de parénquima pulmonar tras una inspiración profunda y completa varía entre -770 y -875 UH. En trabajos con pacientes con enfisema se ha establecido que el punto de corte para establecer la existencia de enfisema corresponde a una densidad de atenuación menor de -950 UH (88).

En fumadores que todavía no han desarrollado limitación al flujo aéreo, se dispone de alguna información relacionada con hallazgos de la TCAR (98,99). Se han descrito micronódulos subpleurales o intralobulillares, generalmente mal definidos. Los primeros podrían corresponder a la infiltración linfocitaria de la capa submesotelial de la pleura visceral, depósito de pigmentos y fibrosis. Mientras que los nódulos intralobulillares se atribuyen a la dilatación bronquiolar, engrosamiento de las paredes bronquiolares por infiltrados inflamatorios, fibrosis y depósito de pigmentos (90,100,101). Otros hallazgos sobre los que hay menos información, son el engrosamiento de las paredes bronquiales, el incremento de atenuación en regiones dependientes o la detección de líneas septales. No obstante, lo más habitual es identificar áreas de atrapamiento aéreo e, incluso, signos de enfisema. En muchos fumadores sin EPOC, aparece una falta del incremento de la atenuación pulmonar esperable en espiración. También se pueden apreciar áreas de atenuación parcheada en vidrio deslustrado, que podrían corresponder al llenado alveolar con moco o macrófagos pigmentados, infiltración inflamatoria de las paredes alveolares y alveolitis organizada (101). De igual modo, es habitual contemplar áreas de enfisema, caracterizada por baja atenuación del tejido pulmonar, con ausencia de paredes perceptibles o menores de 1mm de diámetro, acompañadas por disminución y distorsión de los vasos sanguíneos (98).

Cada vez es mayor la evidencia que sugiere que la afectación de la pequeña vía aérea resulta un hito esencial que antecede al desarrollo de la EPOC en sujetos fumadores. Un reciente artículo, en el que se obtuvieron muestras histológicas de un elevado número de sujetos y se analizó el parénquima pulmonar por procedimientos de microTC, ha demostrado con contundencia que la lesión de las pequeñas vías aéreas antecede al daño del parénquima pulmonar que caracteriza al enfisema pulmonar (102). Incluso, se ha evidenciado que la alteración de las fuerzas de tracción de las pequeñas vías induce los cambios en la retracción elástica del parénquima, que acabarán dando lugar a un enfisema (102). Reconocida la importancia crítica de la detección de afectación de la pequeña vía, la siguiente cuestión es cómo evaluarla (103). Resulta sobradamente conocido que el umbral de detección de las pruebas de imagen convencionales

supera los 3 mm, por lo que no consiguen evaluar la pequeña vía. Por otra parte, las pruebas funcionales convencionales no resultan aplicables de modo general, por su elevada variabilidad o por su carácter cruento, que limitan su generalización. En esta situación, se ha planteado la necesidad de evaluar la rentabilidad diagnóstica de los nuevos procedimientos de imagen o de función pulmonar y analizar su capacidad para detectar alteraciones de la pequeña vía aérea en fumadores que todavía no han desarrollado limitación al flujo aéreo (103).

En respuesta a esta demanda, y teniendo en cuenta que se dispone de muy poca información sobre la relación entre estos procedimientos diagnósticos y sobre su rentabilidad comparativa en la discriminación de afectación de la pequeña vía aérea en fumadores con o sin limitación al flujo aéreo, se ha planteado este proyecto de investigación.

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **A. HIPÓTESIS**

### **Hipótesis conceptual**

El consumo de tabaco induce alteraciones morfológico-funcionales precoces en las pequeñas vías aéreas que pueden tener repercusión sobre la calidad de vida relacionada con la salud.

### **Hipótesis operativa**

En fumadores que todavía no han desarrollado limitación al flujo aéreo, la presencia de disfunción de las pequeñas vías aéreas, identificada mediante oscilación forzada, discrimina a sujetos con un deterioro incipiente en su calidad de vida.

### **Hipótesis estadísticas**

- Hipótesis nula. No existen diferencias en la calidad de vida relacionada con la salud entre fumadores con o sin disfunción de las pequeñas vías aéreas, fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sujetos no fumadores.
  
- Hipótesis alternativa. Existen diferencias en la calidad de vida relacionada con la salud entre fumadores con o sin disfunción de las pequeñas vías aéreas, fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sujetos no fumadores.

## **B. OBJETIVOS**

### **Objetivos principales**

- Comparar las características funcionales y morfológicas, así como la calidad de vida relacionada con la salud entre sujetos sanos no fumadores, fumadores que todavía no han desarrollado limitación al flujo aéreo y fumadores con EPOC.
- Determinar la frecuencia de disfunción de las pequeñas vías aéreas en fumadores sin limitación al flujo aéreo y comprobar su impacto sobre la calidad de vida relacionada con la salud.

### **Objetivos secundarios**

- Analizar la relación entre las características funcionales de las pequeñas vías aéreas (valoradas por oscilometría o por componentes del óxido nítrico exhalado) y la densidad de atenuación del parénquima pulmonar en fumadores que todavía no han desarrollado limitación al flujo aéreo.
- Evaluar la relación entre la intensidad y dependencia del tabaquismo con los parámetros funcionales registrados y el valor de atenuación del parénquima pulmonar, en fumadores sin limitación al flujo aéreo.
- Analizar la relación entre la calidad de vida relacionada con la salud y los parámetros de evaluación funcional y de imagen.
- Identificar los principales determinantes de la calidad de vida relacionada con la salud en los fumadores que todavía no han desarrollado limitación al flujo aéreo.

### **III. METODOLOGÍA**



## **A. SUJETOS DEL ESTUDIO**

La selección de participantes en el proyecto se llevó a cabo de forma consecutiva en la consulta de deshabituación tabáquica y en las consultas generales del Servicio de Neumología del Hospital Universitario La Paz, según los siguientes criterios.

### **1. Criterios de inclusión**

#### *a. Grupo fumadores sin limitación al flujo aéreo*

- Edad de 40 a 70 años
- Fumador activo con un consumo acumulado mínimo de 20 paquetes x año
- Espirometría normal ( $FEV_1/FVC > 0,7$  y de su límite inferior de la normalidad [LIN] con una  $FVC > LIN$ )

#### *b. Grupo fumadores con EPOC moderada-muy grave*

- Edad de 40 a 70 años
- Fumador activo con un consumo acumulado mínimo de 20 paquetes x año
- Diagnóstico espirométrico de EPOC hace al menos seis meses ( $FEV_1/FVC$  post-broncodilatador  $< 0,70$  y LIN)
- $FEV_1$  post-broncodilatador  $< 80\%$  valor de referencia.

#### *c. Grupo control sanos*

Serán obtenidos a partir de la solicitud de voluntarios sanos en las consultas referidas, según estos criterios:

- Edad de 40 a 70 años
- No consumo previo de tabaco
- Ausencia de síntomas respiratorios (cuestionario CECA) o de cualquier otro tipo
- Exploración física convencional, radiografía de tórax y electrocardiograma normales.

- Espirometría normal ( $FEV_1/FVC > 0,7$  y del LIN, con una FVC > LIN)
- No tratamiento previo alguno

## 2. Criterios de exclusión

- Mujeres en edad fértil que no utilicen un sistema de anticoncepción eficaz.
- Tratamiento con glucocorticoides sistémicos o glucocorticoides inhalados de partícula ultrafina en los últimos dos meses.
- Infección respiratoria en las tres semanas previas.
- Cualquier tipo de alteración pleural o mediastínica en la placa simple de tórax o en la TCAR torácica.
- Diagnóstico de asma, tuberculosis, enfermedad pulmonar intersticial difusa, enfermedad vascular pulmonar, enfermedad pleural, enfermedad de la caja torácica o cualquier otra enfermedad respiratoria crónica distinta de la EPOC.
- Diagnóstico de enfermedad neoplásica.

## 3. Criterios de retirada del estudio

- Identificación de cualquier lesión sólida o líquida del parénquima pulmonar en la TCAR.
- Infección respiratoria o exacerbación de la EPOC durante el estudio.
- Incapacidad para colaborar en las determinaciones de la investigación.
- Retirada del consentimiento informado.

## **B. DISEÑO**

Se trata de un estudio transversal de casos-control.

No se plantea intervención alguna sobre los sujetos participantes ni la modificación de su tratamiento, en caso de utilizar algún fármaco.

### Estimación del tamaño muestral

Se hizo en función de una puntuación del componente físico del cuestionario SF-36 de  $49,0 \pm 4,7$  obtenida en un análisis piloto en fumadores sin limitación al flujo aéreo (datos no publicados). Para detectar una diferencia de al menos 5 unidades, mediante contraste bilateral, con un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,10, se necesitarían 20 sujetos por cada grupo. Según un trabajo previo de nuestro grupo que refirió una prevalencia de disfunción de las pequeñas vías aéreas del 26,3% entre fumadores o exfumadores con cardiopatía isquémica, alcanzando el 38% en fumadores activos (104) para obtener dos subgrupos de fumadores sin limitación al flujo aéreo comparables según la existencia o no de disfunción de las pequeñas vías aéreas, se necesitarían 53 sujetos.

Protocolo del estudio. Todos los procedimientos de evaluación clínica, cuestionarios y exploración funcional se efectuaron en una misma sesión, con una duración estimada de dos horas. En todos los casos, las exploraciones se llevaron a cabo dos horas después de la última ingesta y del consumo de cafeína, con la vejiga urinaria vacía y tras un periodo de reposo de al menos 30 minutos. La tomografía computarizada de alta resolución se llevó a cabo en un plazo no superior a una semana con respecto al resto de procedimientos.

Todos los participantes firmaron el **consentimiento informado**. Tanto el proyecto de investigación como la hoja de consentimiento informado fueron aprobados por el **Comité Ético de Investigación clínica del Hospital Universitario La Paz (apéndice)**.

## **C. PROCEDIMIENTOS Y DETERMINACIONES**

1. **Características antropométricas y evaluación clínica.** Todos los sujetos del estudio fueron tallados y pesados sin ropa de abrigo y sin zapatos. Se determinó la edad a partir del registro de la fecha de nacimiento. A partir de estas medidas, se determinó el índice de masa corporal ( $IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$ , expresado en  $\text{Kg}/\text{m}^2$ ). También se midió la envergadura de brazos y la circunferencia del cuello.

Para definir como sano a un sujeto control, se le practicó:

- Cuestionario de síntomas respiratorios de la Comunidad Europea del Carbón y del Acero (105).
- Examen físico: auscultación cardíaca y pulmonar.
- Radiografía de tórax convencional (últimos dos meses).
- Electrocardiograma (últimos dos meses).

Siguiendo las recomendaciones de la *American Thoracic Society* (ATS), para la selección de sujetos en trabajos sobre valores de referencia de función pulmonar, fueron excluidos aquellos pacientes que tuvieran alguna puntuación de síntomas en el cuestionario de la CECA (105) o en los que se evidenciara alteraciones físicas, radiográficas o electrocardiográficas que fueron consideradas como relevantes por un clínico ajeno al equipo investigador (106).

En el caso de los pacientes con EPOC, se registró su medicación habitual.

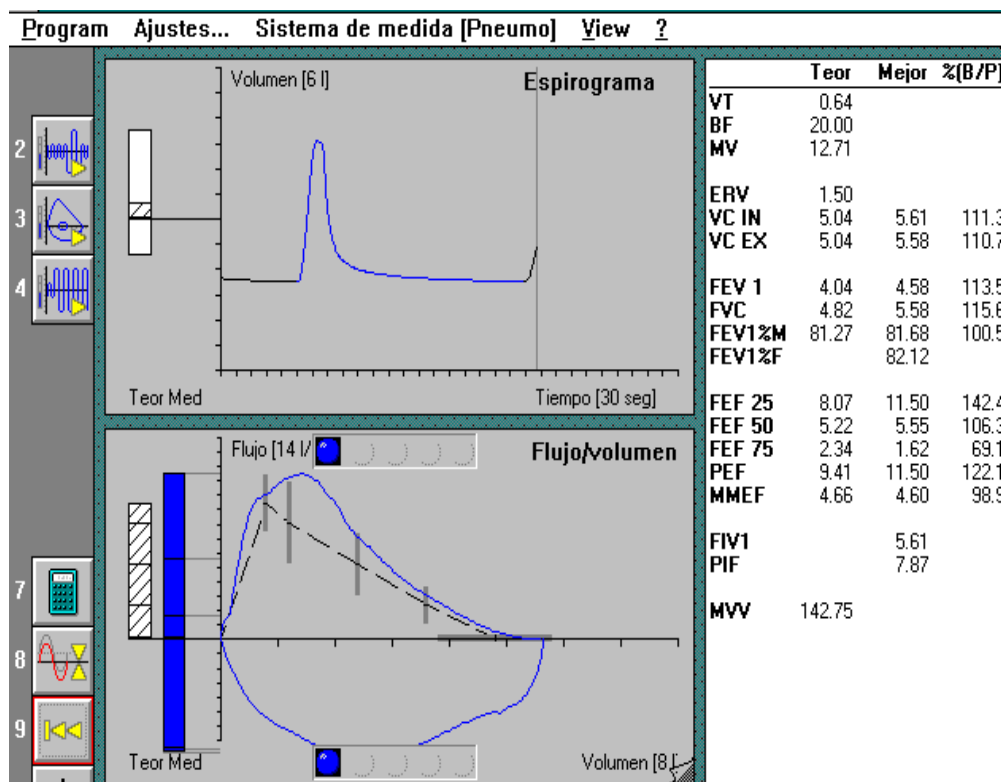
2. **Historia de tabaquismo.** Se verificó la ausencia de consumo previo de tabaco o el mantenimiento del hábito. En este último caso, se llevó a cabo una anamnesis específica de tabaquismo, donde se preguntó por la edad de inicio en el consumo y, sobre todo, edad de inicio al consumo habitual (cigarrillos/día, paquetes x año, nicotina/día, alquitrán/día). Al ser el tabaquismo una enfermedad adictiva, el fumador desarrolla dependencia física que está causada principalmente por la nicotina, pero en el mantenimiento del hábito tabáquico están implicados otros factores, que son los responsables de la dependencia psicológica-

conductual (107). Como analizar el grado y tipo de dependencias que el fumador padece es parte de su historia clínica, se utilizaron dos cuestionarios. El *cuestionario de dependencia física (cuestionario de Fagerström)* es breve, de aplicación sencilla y consta de seis preguntas. La puntuación oscila entre 0 y 10, de manera que a mayor puntuación mayor dependencia. El *cuestionario de dependencia psíquica (cuestionario de Glover Nilson)* informa del comportamiento del fumador, pero proporciona menos información en cuanto a su aplicación clínica (107).

3. **Espirometría.** Se llevó a cabo en todos los pacientes, con un espirómetro MasterScope 3.0 (Vyasis Healthcare, Hoechberg, Alemania), siguiendo las recomendaciones de la ATS/ERS (108). Dicho equipo cumple todas las especificaciones requeridas y, de acuerdo a las recomendaciones vigentes, se efectuó una calibración diaria a distintos flujos con una jeringa de tres litros. El procedimiento seguido para la espirometría forzada fue el descrito por la SEPAR (109). Después de un periodo de reposo de 15 minutos, se indicaba a los participantes que se sentasen cómodos, en posición erecta y sin cruzar las piernas. Se les instruía previamente sobre la maniobra y se les colocaba una pinza nasal. Se efectuaron un mínimo de tres maniobras de capacidad vital forzada aceptables y un máximo de ocho (**figura 7**).

La selección de los valores de capacidad vital forzada (FVC) y volumen espiratorio forzado en un segundo ( $FEV_1$ ) se hizo automáticamente, según la normativa de la ATS/ERS (mejor resultado de las tres maniobras satisfactorias, que no exceda al siguiente en más del 5% ó 100 ml) (109). El resultado fue convertido a condiciones BTPS y como valores de referencia se usaron los propuestos por la *Global Lung Initiative* (110).

Se definió como limitación al flujo aéreo compatible con EPOC un cociente  $FEV_1/FVC$  post-broncodilatador menor de 0,7 y del límite inferior de la normalidad (111).



**Figura 7.** Registro de una maniobra de espiración forzada para la obtención de la curva flujo-volumen forzada

- 4. Cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud.** En nuestra sociedad está totalmente introducido el concepto de “calidad de vida relacionada con la salud” como una aproximación multidimensional que aborda todos los aspectos de cada individuo, y que nos acerca a conocer y tratar mejor a los enfermos (112). En este proyecto de investigación, se emplearon los cuestionarios genéricos SF-36 y EuroQoL, que son autoadministrados. El *cuestionario de salud SF-36* consta de 36 preguntas que cubren ocho dimensiones del estado de salud: problemas físicos, problemas emocionales, bienestar, vitalidad, dolor, evaluación general de la salud y percepción de la salud general. Para cada dimensión, las preguntas son codificadas, agregadas y transformadas en una escala que tiene un recorrido desde 0 (el peor estado de salud) hasta 100 (el mejor estado de salud). Además, el cuestionario proporciona dos puntuaciones resumen, que corresponden a la salud física y a la salud mental (112). El *cuestionario EuroQoL (EQ-5D)* puede manejarse tanto en

individuos relativamente sanos (población general) como en grupos de pacientes con diferentes enfermedades. El propio individuo valora su estado de salud, primero en niveles de gravedad por dimensiones (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) y luego en una escala visual analógica (EVA) de evaluación más general, que va desde 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable). En ella, se debe marcar el punto en la línea vertical que mejor refleje el estado de salud global (112).

5. **Evaluación clínica de los pacientes con EPOC.** En los pacientes con EPOC, la intensidad de la disnea fue valorada mediante la escala modificada del *Medical Research Council*, que se puntuó de forma autoadministrada. En esta versión, la magnitud de la disnea se gradúa desde 0 (ninguna) hasta 4 (desencadenada por tareas del cuidado personal) (**tabla 2**) (113).

**Tabla 2.** Escala de disnea modificada del *Medical Research Council* (113)

Grado	Actividad
0	Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso
1	Disnea al andar deprisa en llano o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada
2	La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso
3	La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 metros o después de pocos minutos de andar en llano
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

Para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se empleó el cuestionario específico *COPD Assessment Test* (CAT), desarrollado para pacientes con EPOC (114).

En estos enfermos, también se recogió el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, el tratamiento habitual y el número de exacerbaciones e ingresos hospitalarios en el año previo. La gravedad de la EPOC fue clasificada según los criterios GOLD de limitación al

flujo aéreo y de riesgo (115) y mediante las escalas multidimensionales BODE (116) y ADO (117). Además, se estableció la determinación del fenotipo clínico, siguiendo la clasificación de la guía GeSEPOC (118): no agudizador, con enfisema o bronquitis crónica; mixto EPOC-asma; agudizador con enfisema y agudizador con bronquitis crónica.

En los pacientes con EPOC, se amplió el estudio funcional respiratorio con pletismografía, capacidad de difusión y prueba de la caminata de los seis minutos.

Pletismografía. Se llevó a cabo mediante el sistema MasterLab-body, versión 6.0 (Vyasis Healthcare, Hoechberg, Alemania). Se trata de un pletismógrafo de volumen y presión constante que cumple todas las especificaciones requeridas por la ATS/ERS (119). El neumotacógrafo e integrador para registrar el volumen corriente fueron calibrados diariamente, con una jeringa de tres litros. Después de un tiempo de reposo de 15 minutos y de familiarizar a cada sujeto con el procedimiento, se llevó a cabo la determinación, según las recomendaciones vigentes (119). Para ello, se instaba a los pacientes a efectuar movimientos respiratorios contra la vía ocluida a una frecuencia no superior a  $1 \text{ seg}^{-1}$ . Después se practicaba una maniobra de volumen de reserva espiratoria (ERV), seguida por otra de capacidad inspiratoria (IC). El volumen de gas intratorácico se midió a nivel de capacidad residual funcional (FRC). La media de al menos tres determinaciones con una variación menor del 10% con respecto al valor máximo fue considerada como FRC. La capacidad pulmonar total (TLC) se estableció mediante la suma de la FRC y la IC. El volumen residual (RV) fue calculado restando a la TLC la capacidad vital inspiratoria (VC). Todos los volúmenes pulmonares fueron convertidos a condiciones BTPS y como valores de referencia se usaron las ecuaciones de Quanjer (120).

Determinación de la capacidad de difusión: La capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) se midió con el mismo sistema MasterLab-body, versión 6.0, por la clásica técnica de respiración única ("*single-breath*"). Las especificaciones y calibración del equipo, así como el procedimiento de medida se ajustaron a la normativa ATS/ERS (121). La mezcla



gaseosa empleada estaba constituida por 0,28% de CO, 9,5% de He y el resto de aire. La DLCO fue expresada en mmol/min/kPa y corregida en función de la hemoglobina. Los valores de referencia fueron los propuestos por Cotes (122).

Prueba de la caminata de seis minutos. Siguiendo las recomendaciones de la ATS/ERS (123), se efectuaron dos pruebas consecutivas de caminata de seis minutos, con un intervalo de unos 15 minutos. Tanto antes de la caminata como al final de la misma, se evaluó la disnea mediante la escala de Borg, la frecuencia cardiaca y la saturación de oxihemoglobina por pulsioximetría digital (SpO<sub>2</sub>). Las caminatas se llevaron a cabo en un pasillo del hospital de 30 metros de longitud y se siguieron las pautas de información e incentivación propuestas por la ATS (123). A efectos del análisis, se consideró la distancia recorrida en la segunda caminata.

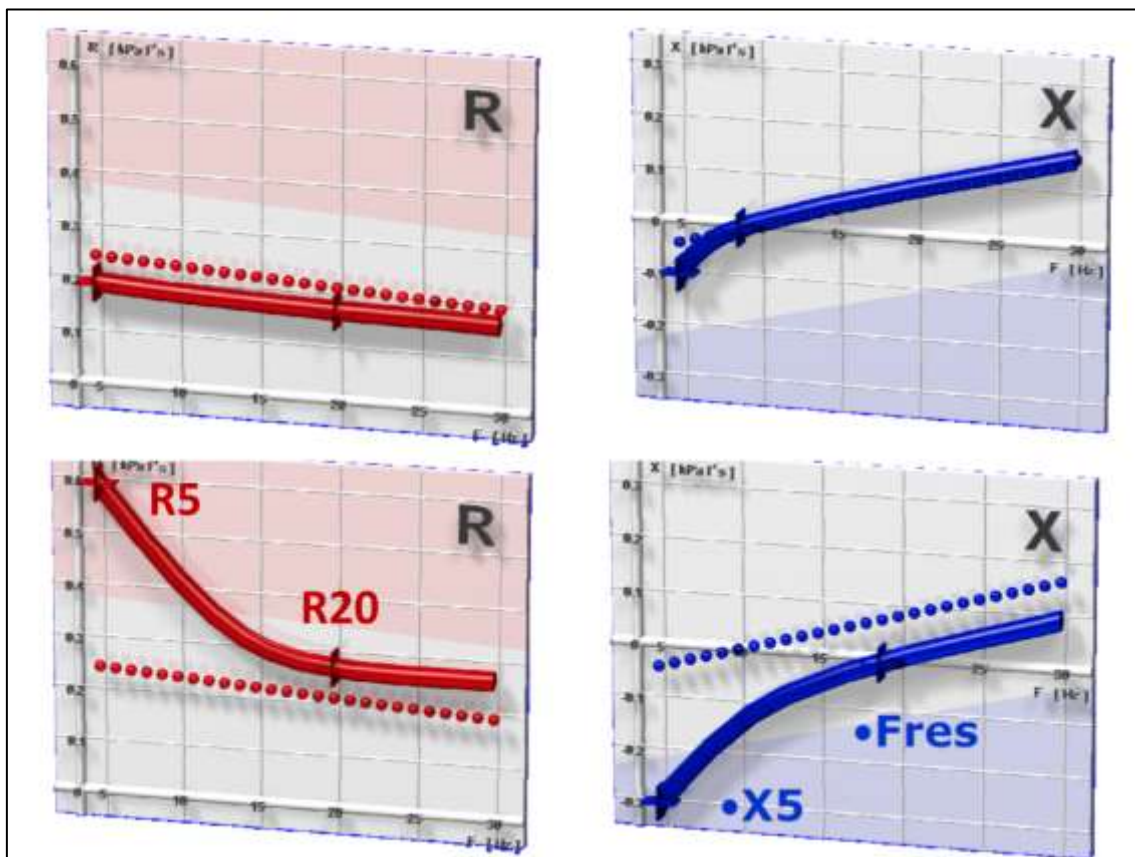
6. **Medida de las resistencias por oscilación forzada.** Se llevó a cabo por el método de la oscilometría de impulsos, con un equipo MasterScreen IOS (Viasys), como se ha descrito previamente (104). Con el fin de evitar posibles efectos a nivel del tono del músculo liso con la maniobra de espiración forzada, la oscilometría fue medida antes de la espirometría. La calibración a distintos flujos se hizo con una jeringa de 3 litros y para la exactitud en las medidas de resistencia se confirmó diariamente con una malla de resistencia estándar de 0.20 kPa/l/s.

La medida de las resistencias por oscilación forzada se realizó siguiendo las recomendaciones vigentes (124). A los sujetos se les puso una pinza en la nariz, se sentaron en una silla con la cabeza en una posición neutra, respirando a volumen corriente a través de una boquilla rígida con los labios bien sellados alrededor de la misma, y sujetando las mejillas con las manos. Las mediciones se llevaron a cabo antes de la inhalación de salbutamol y se realizaron tres pruebas aceptables (valores de coherencia en 5 y 20 Hz  $\geq 0,7$  y 0,9, respectivamente) de 30 segundos de duración. La media de tres maniobras aceptables y reproducibles (variabilidad <10%) se empleó para el análisis. Las resistencias respiratorias

a 5 y 20 Hz (R5 y R20, en kPa/l/s) se utilizaron como índices de la resistencia de la vía aérea global y proximal, respectivamente, mientras que la diferencia entre ellas (R5-R20, en kPa/l/s) fue empleada como índice de resistencia de la vía aérea periférica. La reactancia en 5 Hz (X5, en kPa/l/s) se consideró como un marcador representativo de anomalías en la vía aérea periférica. El área de reactancia (AX) se calculó como el área bajo la curva de reactancia desde los 5 Hz hasta la frecuencia de resonancia, al ser complementaria a la dependencia de frecuencia de la resistencia y también reflejar la función de la vía aérea periférica (124). Para la interpretación de los resultados, se usaron los valores de referencia europeos de Oostveen (125).

La oscilación forzada permite identificar con claridad un patrón de disfunción de las vías aéreas periféricas (**figura 8**), que en ausencia de limitación al flujo aéreo se definió por la presencia de una R5, R5-R20 y AX mayores de su límite superior de la normalidad (126).

7. **Determinación del óxido nítrico exhalado.** Se efectuó mediante un analizador de quimioluminiscencia (Analyzer CLD 88 Series, EcoMedics, Suiza). La determinación de la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) se estableció a partir de la media de tres maniobras reproducibles manteniendo un flujo espiratorio de 50 ml/seg, según las recomendaciones internacionales vigentes (127). También se obtuvieron tres registros reproducibles de concentración de óxido nítrico exhalado ( $CE_{NO}$ ) y de flujo máximo de NO ( $V_{NO}$ ) para diversos flujos espiratorios (30, 150 y 300 ml/seg). La secuencia de flujos espiratorios empleados en cada visita se estableció de forma aleatoria. A partir de las medidas de  $CE_{NO}$  y  $V_{NO}$  realizadas a distintos flujos espiratorios ( $V'_E$ ), se calcularon los parámetros del modelo bi-compartmental de NO exhalado según el modelo mixto de Hogman (128-132), que consigue determinar la concentración alveolar de óxido nítrico ( $CANO$ ), capacidad de difusión de óxido nítrico en las vías aéreas ( $DawNO$ ), concentración de óxido nítrico en las vías aéreas ( $CawNO$ ) y flujo de óxido nítrico a través de la pared de las vías aéreas ( $JawNO$ ).



**Figura 8.** Representación esquemática de un trazado de resistencia respiratoria (rojo) y reactancia (azul) en un sujeto normal (paneles superiores) y en un sujeto con disfunción de las pequeñas vías respiratorias (paneles inferiores). En la disfunción de las pequeñas vías, se aprecia un incremento de la resistencia respiratoria a 5 Hz (R5), de la diferencia entre las resistencias a 5 y 20 Hz (R5-R20), así como un aumento de la reactancia capacitiva a 5 Hz (X5) y de la frecuencia de resonancia (Fres). Las líneas discontinuas representan los valores de referencia

8. **Tomografía computarizada volumétrica con análisis de densidades.** Se practicó una tomografía computarizada (TC) de tórax de alta resolución volumétrica a todos los sujetos del estudio. El protocolo incluyó un topograma para determinar los límites del volumen a adquirir, desde los vértices pulmonares hasta las cúpulas diafragmáticas, en inspiración máxima, repitiéndose el estudio en espiración completa, ambos obtenidos en sentido cráneo-caudal. No se administró contraste oral ni intravenoso. Se instruyó previamente a los participantes en cómo hacer las maniobras respiratorias mientras estaban tumbados en la

mesa del equipo de TC. Todos los exámenes se obtuvieron por el mismo personal del Servicio de Radiodiagnóstico y se llevaron a cabo en un equipo de TC de 16 detectores (Somatom Emotion 16, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemania).

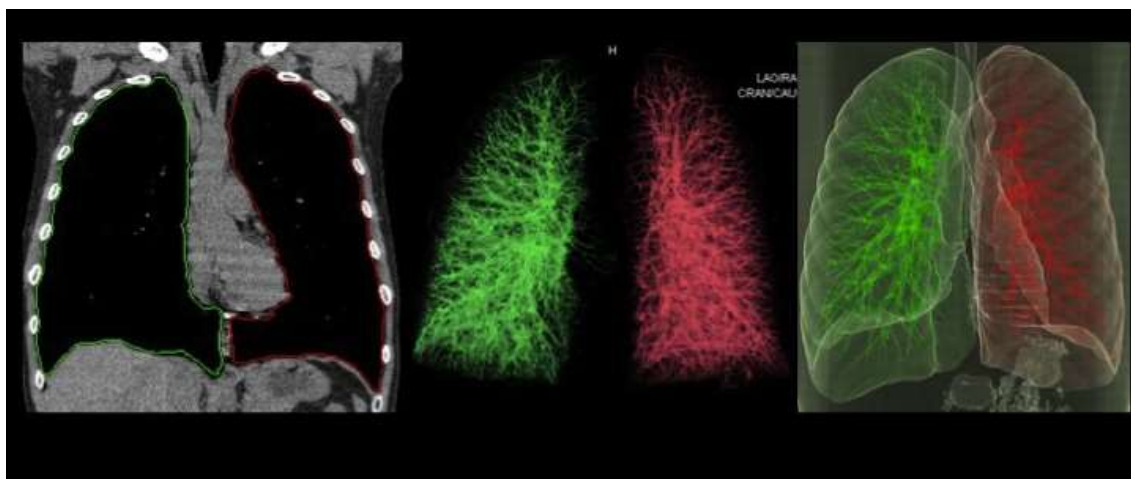
Los parámetros de irradiación se ajustaron de forma convencional con respecto a las características morfológicas de cada paciente: 120 kV, con corriente del tubo de 160 mA. El grosor de corte fue de 0,75 mm, con un incremento de reconstrucción de 0,5 mm, una relación de paso en el barrido espiral (“*pitch*”) de 0,8 y un grosor de colimación de 0,6 mm. El equipo logra una colimación de  $16 \times 0,75$  mm, con un desplazamiento de mesa de 30 mm por rotación del tubo y un tiempo de rotación del tubo de  $360^\circ$  en 0,6 segundos. En todos los casos, se utilizaron dos algoritmos de reconstrucción estándar (FILTRO B41 para la valoración de las partes blandas y B90 de alta resolución para el parénquima pulmonar).

El posprocesado de los datos se hizo en una consola de reconstrucción independiente (Leonardo, Siemens) manejando un programa de análisis semiautomático (Software syngo InSpace4D para la valoración del parénquima pulmonar, Siemens Medical Solutions), que efectúa una evaluación cuantitativa de la atenuación (análisis de densidades del parénquima pulmonar). Las imágenes transferidas a este equipo no se evaluaron con fines diagnósticos sino de investigación y los datos fueron recogidos por el mismo radiólogo.

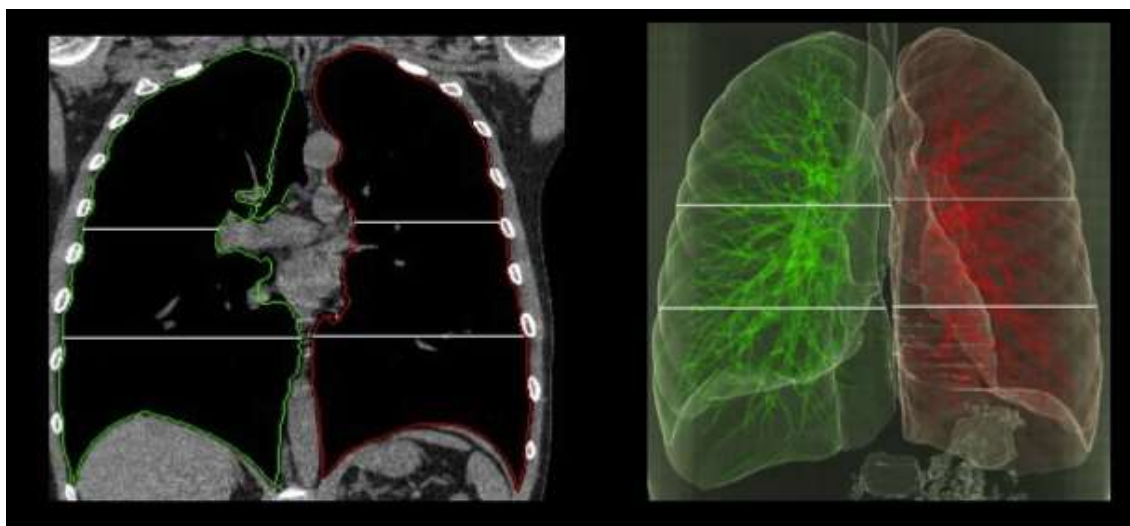
El *software* combina diferentes técnicas para la segmentación semiautomática basadas fundamentalmente en umbrales. Se aplicó un filtro de eliminación de ruido a todas las imágenes. El programa detecta automáticamente los puntos morfológicos de referencia de la caja torácica. Es decir, la tráquea, el pulmón derecho y el pulmón izquierdo. La tráquea y los bronquios hasta la octava generación fueron segmentados y excluidos de la evaluación del parénquima pulmonar, ya que se consideran de forma automática como integrantes del espacio muerto respiratorio. Sin esta segmentación, las vías respiratorias se habrían detectado como áreas de enfisema ya que contienen aire con una densidad inferior a -950 unidades Hounsfield (UH).

El análisis de densidades se aplicó a los datos obtenidos por la TC, tanto en inspiración como en espiración. Inicialmente se realizó una segmentación tridimensional del pulmón

de manera automática. Sobre la base de los puntos de referencia pulmonares, el pulmón se detectó según las áreas con un umbral superior de -500 UH, delimitando los contornos de pulmón y de las vías respiratorias, clasificándolos inicialmente en pulmón derecho y pulmón izquierdo, pintando los límites del primero en verde y los del segundo en rojo (**figura 9**). En este proyecto, se analizaron los datos globales así como los valores de cada pulmón individualmente y por tercios (superior, medio e inferior). En el modo de edición del programa de reconstrucción se puede especificar cómo calcular los tercios pulmonares. El programa consigue el cálculo de tercios basado en el volumen pulmonar determinado automáticamente y en función del número de cortes que tiene el estudio. En este caso se seleccionó el modo volumétrico: el volumen entero de cada pulmón se dividió en tres secciones volumétricas idénticas (**figura 10**).



**Figura 9.** Ejemplo de segmentación tridimensional de ambos pulmones. El contorno del pulmón derecho se traza en verde y el izquierdo en rojo



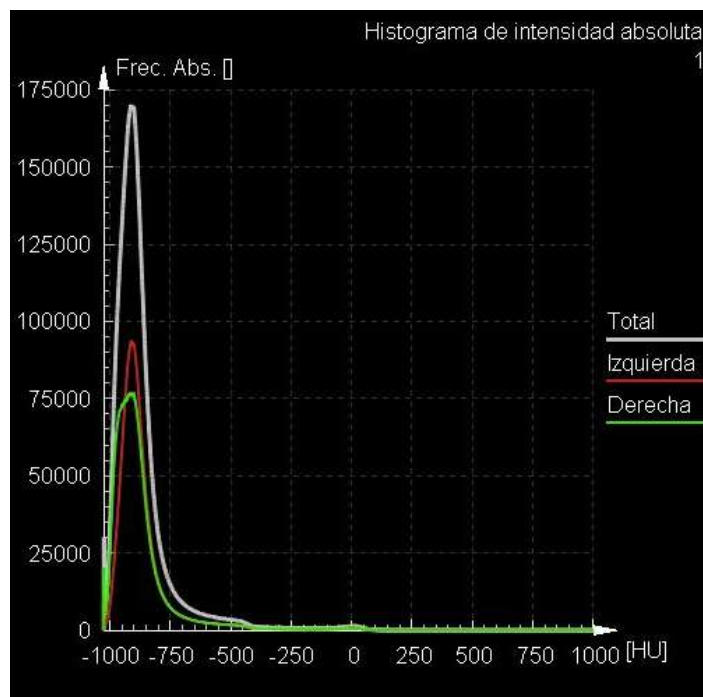
**Figura 10.** Representación volumétrica del contorno pulmonar y segmentados por tercios

La distribución de las medidas de atenuación mediante histogramas utiliza tres tipos de modelos:

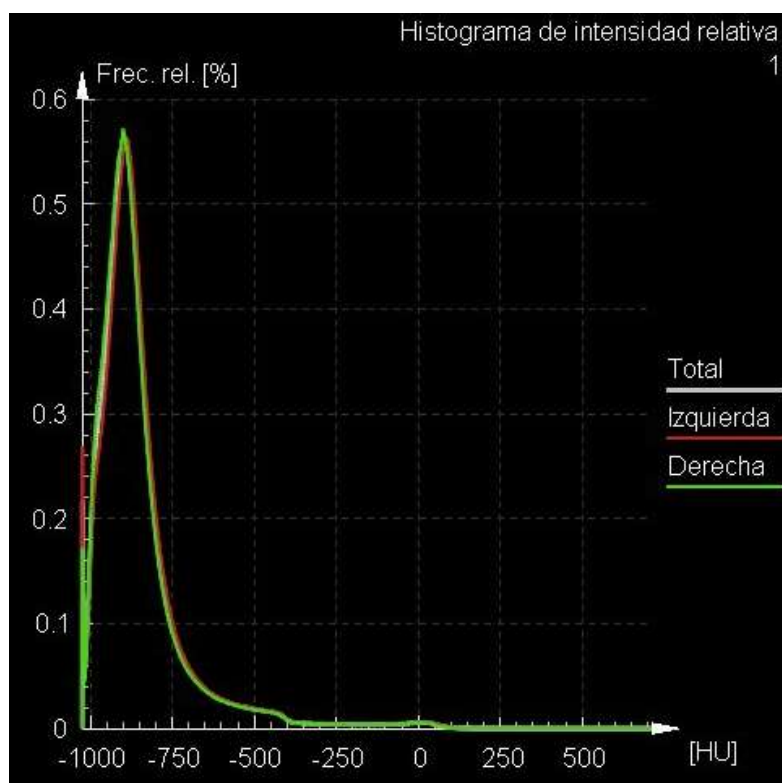
- *Frecuencia absoluta*, que representan el número de vóxeles de una densidad específica.

En el caso mostrado en la **figura 11**, hay aproximadamente 175.000 vóxeles de densidad inferior a -900 UH en ambos pulmones, menos de 100.000 en el izquierdo y aproximadamente 75.000 en el pulmón derecho.

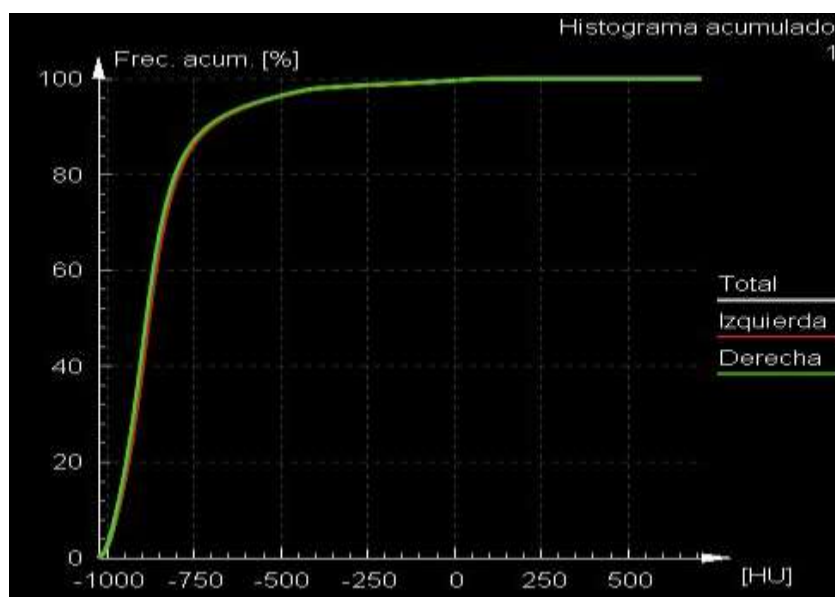
- *Frecuencia relativa*, que corresponde al porcentaje de vóxeles de una densidad específica. En la **figura 12**, los vóxeles de densidad -900 UH son aproximadamente el 0,6% de todos los vóxeles de pulmón segmentado
- *Frecuencia acumulada*. Se deriva del gráfico de la frecuencia relativa y corresponde a la fracción (porcentaje) de vóxeles por debajo de una densidad específica. En el caso mostrado en la **figura 13**, los vóxeles de densidad inferior a -900 UH son aproximadamente el 20% de todos los vóxeles segmentados del pulmón.



**Figura 11.** Distribución de las densidades de atenuación pulmonares en función de su frecuencia absoluta



**Figura 12.** Distribución de las densidades de atenuación pulmonares en función de su frecuencia relativa



**Figura 13.** Distribución de las densidades de atenuación pulmonares en función de su frecuencia acumulada

Estos histogramas representan de una manera visual la atenuación del parénquima. En los casos en los que predomina el enfisema, existen más vóxeles de baja densidad y los histogramas están



desplazados hacia la izquierda además de alcanzar un pico más alto. Para cuantificar los datos aportados por los histogramas, la información volumétrica de la atenuación pulmonar se analizó de manera global y según subrangos y percentiles, para el valor global de ambos pulmones, para cada uno por separado y por tercios.

#### a) Volumen y atenuación pulmonar

Mediante la segmentación automática el primer valor que aporta el *software* es el volumen pulmonar total, de cada pulmón y por tercios. Determina, además, el volumen relativo que tiene cada uno de los pulmones.

Se calculó de una manera automática la atenuación pulmonar media (o densidad pulmonar media, MLD, *medium lung density*) en UH, con parámetros estadísticos de desviación estándar (DE) y de FWHM (*Full Width at Half Maximum*, anchura total a mitad de pico). Esta última es una medida de dispersión, que viene dada por la diferencia entre los dos valores extremos de la variable independiente, en los que la variable dependiente es igual a la mitad de su valor máximo. Se emplea como parámetro para describir la capacidad de detección de características.

El porcentaje de vóxeles con valores de atenuación por debajo de un umbral determinado, se conoce como el volumen de atenuación inferior (LAV, siglas en inglés *Low Attenuation Level*).

En este caso, se usó como umbral una atenuación -950 UH, tanto en inspiración como en espiración.

También se determinó el volumen de atenuación más alta (HAV, siglas en inglés *High Attenuation Level*). En este caso, se proporciona el porcentaje de vóxeles con una atenuación por encima de -500 UH. En la **figura 14** se muestra la tabla de información general acerca de volúmenes y densidades que aporta el programa de reconstrucción.

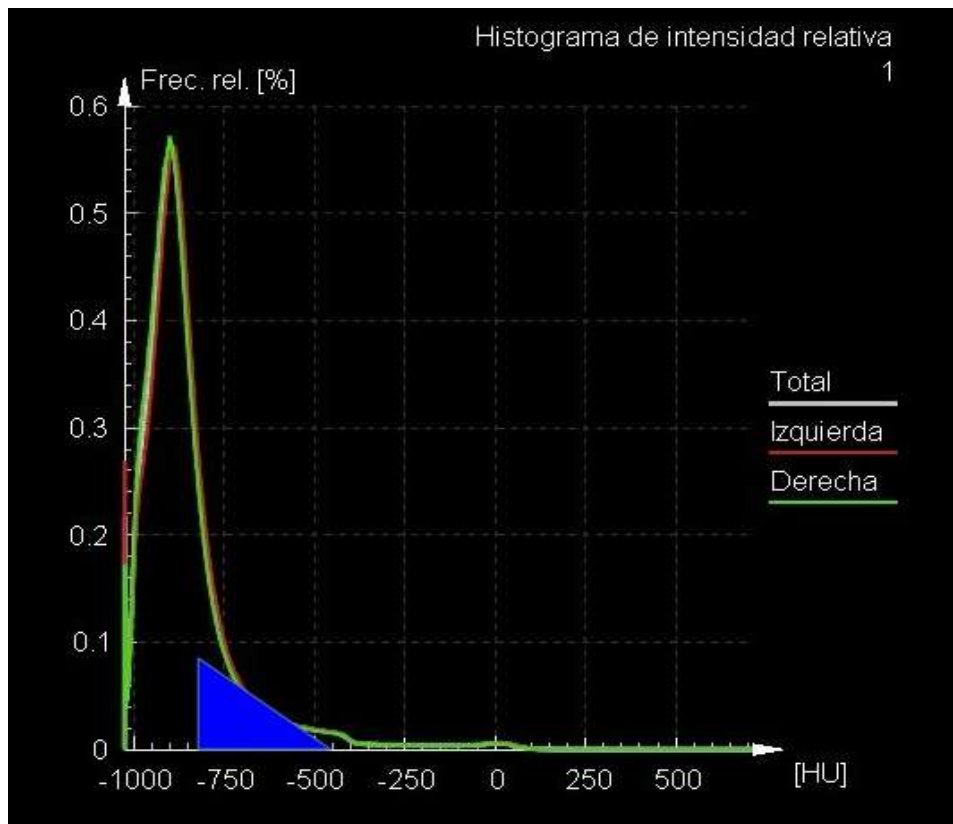
	Total	Izquierda	Derecha
Vol. [ml]	5914	2942	2972
Vol. rel. [%]	100.0	49.7	50.3
MLD [HU]	-886	-892	-880
DE [HU]	163	156	169
FWHM [HU]	56	59	54
LAV [%]	47.5	49.0	46.0
HAV [%]	1.3	1.2	1.5

**Figura 14.** Tabla de información volumétrica y de densidades de atenuación pulmonar

b) Análisis por subrangos

Indica el porcentaje de vóxeles entre los dos valores de UH utilizados para definir dicho rango. En definitiva, se trata del porcentaje de área bajo el histograma relativo (**figuras 15 y 16**). En la **figura 15**, el área azul representa el subrango entre -800 y -500 UH, que en este caso corresponde al 5% del área total bajo el gráfico.

Con este modo de análisis, se establecieron cuatro subrangos de valores de atenuación: de -1.000 a -951 UH se clasificó como subrango 1 (S1), de -950 a -901 UH como subrango 2 (S2), de -900 a -851 UH como subrango 3 (S3) y desde -850 a -801 UH como subrango 4 (S4). Se determinó el área relativa de pulmón que corresponde a cada subrango (**figura 16**). En este ejemplo, el subrango entre -1000 y -950 UH supone el 38,9% del área pulmonar total.



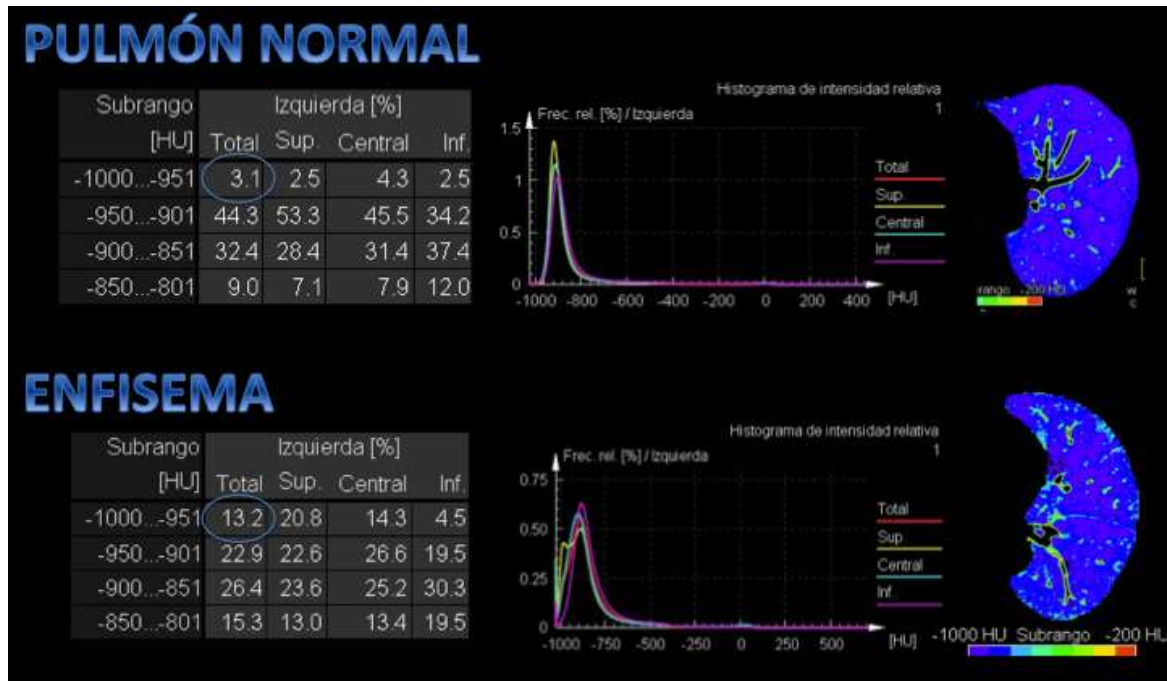
**Figura 15.** Representación del subrango de atenuación pulmonar entre -800 y -500 UH

Subrango [HU]	Total [%]	Izquierda [%]	Derecha [%]
-1000...-951	38.9	40.1	37.7
-950...-901	17.7	18.3	17.2
-900...-851	11.4	10.9	11.9
-850...-801	7.3	7.1	7.6

**Figura 16.** Distribución del área relativa global y de cada pulmón en los cuatro subrangos de atenuación establecidos

En el enfisema pulmonar, predominan los subrangos correspondientes a los niveles de atenuación más bajos (**figura 17**), que tendrán valores porcentuales incrementados. De hecho, la

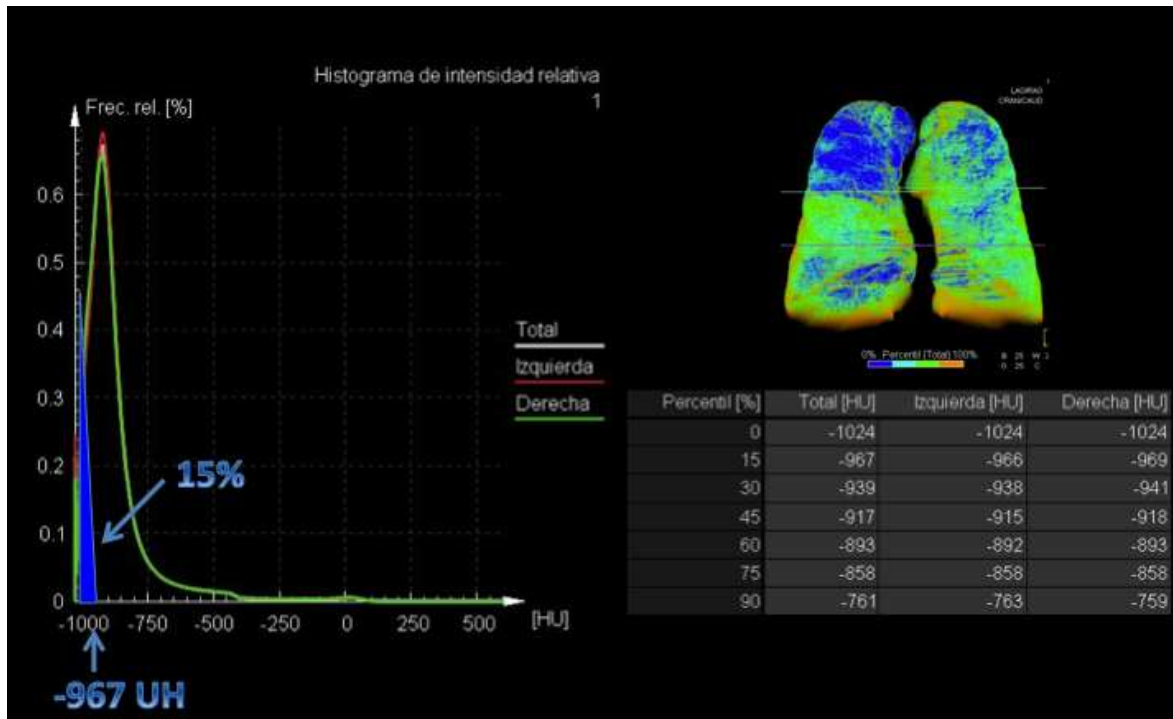
extensión del enfisema se mide frecuentemente con un subrango desde el mínimo absoluto a un determinado valor de corte, que en nuestro caso se estableció en -950 UH.



**Figura 17.** Comparación de la distribución por subrangos de atenuación entre el pulmón de un sujeto normal y de un paciente con enfisema

### c) Análisis por percentiles

Es una forma de mostrar la distribución de los histogramas de frecuencia relativa, en la que cada percentil indica el mayor valor de atenuación de las densidades pulmonares inferiores al porcentaje correspondiente. En general, el percentil usado para definir enfisema es el percentil 15, que señala el valor de atenuación correspondiente al 15% inferior de todo el espectro medido. En los pacientes con enfisema, los percentiles tienen valores más bajos. En el ejemplo mostrado en la **figura 18**, el área azul representa el 15% menor de la distribución del histograma relativo de densidades pulmonares, dado que corresponde a una densidad de -967 UH, que en este caso es el percentil 15.



**Figura 18.** Ejemplo del cálculo de percentiles de atenuación pulmonar en la TC de un paciente con enfisema

d) Índice de enfisema o Bulla Index

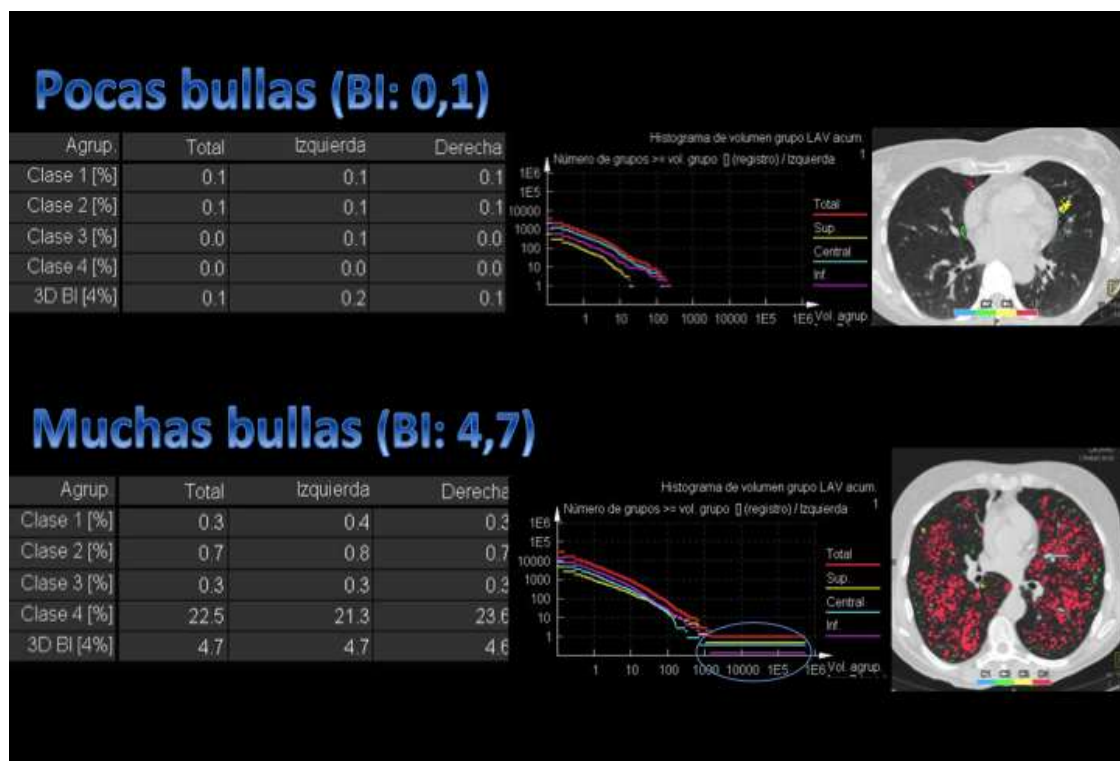
Una vez detectadas las áreas de baja densidad de atenuación, el *software* las clasifica de manera automática por grupos. Para este análisis, se considera que las bullas o agrupados de baja densidad (“*LAV clusters*”) son volúmenes independientes de baja densidad (burbujas de aire), definidos por un umbral inferior a las -950 UH. A su vez, las áreas enfisematosas se clasifican por tamaño y se dividen en cuatro clases, que sumadas dan el índice de enfisema:

- Clase 1, miden entre 2 y 8 mm<sup>3</sup>.
- Clase 2, 8-65 mm<sup>3</sup>.
- Clase 3, 65-120 mm<sup>3</sup>
- Clase 4, mayores de 120 mm<sup>3</sup> .

En el grupo más pequeño (clase 1), se utilizó el límite inferior de 2 mm<sup>3</sup> para minimizar la influencia del ruido en la evaluación.

El *software* mide el porcentaje de volumen pulmonar que ocupa cada clase por separado y el valor medio de todas las clases se denomina índice de enfisema (BI, siglas en inglés de *Bulla Index*). El BI se calcula como una media ponderada, donde las bullas mayores cuentan mucho más que las pequeñas (el máximo valor del volumen de una clase que se tiene en cuenta en el cálculo está limitado al 4%). Oscila entre 0 y 10, donde 0 corresponde a la completa ausencia de bullas y 10 cuando existen muchas bullas de todas las clases.

El BI es un sistema de análisis de enfisema que permite una evaluación más exhaustiva, dado que se trata de un índice objetivo y fiable para cuantificar la destrucción del parénquima, además de determinar su localización (**figura 19**). En esta figura, se compara el análisis del BI en un sujeto normal y en un paciente con enfisema. En este último, caso alcanza un BI de 4,7, mostrando muchas bullas de gran tamaño, que suponen más de 100 mm<sup>3</sup> del volumen pulmonar.



**Figura 19.** Comparación de un análisis de *Bulla Index* entre un sujeto normal y un paciente con enfisema

#### D. VARIABLES

- Datos antropométricos y clínicos: género (mujer/hombre), fecha de nacimiento y edad (años), peso (Kg), talla (cm) e IMC ( $\text{Kg/m}^2$ ).
- Evaluación clínica: puntuación del cuestionario de síntomas respiratorios CECA. Descripción de la exploración clínica, radiografía tórax y electrocardiograma. Tratamiento habitual, en el grupo de pacientes con EPOC.
- Historia de tabaquismo: hábito tabáquico (no fumador/fumador activo), fecha de abandono, edad al inicio, patrón de consumo, cigarrillos/día, paquetes x año, nicotina/día, alquitrán/día, puntuación cuestionarios de Fagerström y Glover Nilson.
- Calidad de vida relacionada con la salud: puntuación dominios SF-36, puntuación total EuroQoL y escalas.
- Espirometría: FVC (l, % pred. y *z-score*),  $\text{FEV}_1$  (l, % pred. y *z-score*),  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$  (% y *z-score*),  $\text{FEF}_{25\%}$  (l/seg, % pred. y *z-score*),  $\text{FEF}_{25-75\%}$  (l/seg y % pred.), pre- y post-broncodilatador.
- Pletismografía: TLC (l, % pred.), FRC (l, % pred.), RV (l, % pred.), RV/TLC y FRC/TLC.
- Difusión: DLCO (mmol/min/kPa y % pred.), DLCO/VA (mmol/min/kPa/l y % pred.)
- Prueba de la caminata de los seis minutos: distancia recorrida (m).
- Resistencias por oscilación forzada: R5 (kPa/l/s), R20 (kPa/l/s), diferencia R5-R20 (kPa/l/s), X5 (kPa/l/s), AX (kPa/l), Frecuencia de resonancia (Hz), así como % pred. y *z-scores*.
- Óxido nítrico exhalado: FENO (ppb), CANO (ppb), CawNO (ppb), DawNO (pl/ppb/seg) y J'awNO (pl/seg).
- TCAR torácica: todas las variables se recogieron tanto en inspiración como en espiración, para ambos pulmones y para cada pulmón por separado. Volumen pulmonar total (ml), % correspondiente al pulmón derecho e izquierdo, valor de atenuación media (UH), desviación estándar (UH), anchura a mitad de pico (FWMH) (UH), volumen de atenuación inferior (LAV o *Low Attenuation Level*) (%), volumen de atenuación superior (HAV o *High*

*Attenuation Level*) (%), subrango de -1000 a -951 UH (%), subrango de -950 a -901 UH (%), subrango de -900 a -851 UH (%), subrango de -850 a -801 UH (%), percentil 15 (UH), percentil 30 (UH), percentil 45 (UH), percentil 60 (UH), percentil 75 (UH), percentil 90 (UH), bullas clase 1 (%), bullas clase 2 (%), bullas clase 3 (%), bullas clase 4 (%) y bulla index total (%).



## **E. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos se muestran como número (porcentaje) o media  $\pm$  desviación estándar, según sus características y una vez comprobado su ajuste a la distribución normal, mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Para las comparaciones entre grupos se utilizó la prueba de *chi-cuadrado* y el análisis de varianza con comparaciones múltiples *post-hoc* mediante la prueba de Bonferroni. La relación entre variables fue evaluada con el análisis de correlación de Pearson. Aquellas variables que alcanzaron una relación significativa, fueron introducidas en un análisis de regresión lineal múltiple, que usó el método de pasos escalonados hacia delante. Un valor de p menor de 0,05 fue considerado significativo y todos los análisis fueron efectuados con el programa SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## **IV. RESULTADOS**

## A. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO

En función de la estimación del tamaño muestral, se seleccionaron 20 pacientes no fumadores, 53 pacientes fumadores sin limitación al flujo aéreo y 20 pacientes fumadores con EPOC, cuyas principales características se muestran en la **tabla 3**. Los tres grupos resultaron homogéneos en sexo, edad, talla, peso e índices de masa corporal. Entre los grupos de fumadores, tampoco se detectaron diferencias en la edad de inicio del tabaquismo, cigarrillos/día, paquetes x año, test de Fagerström, o dependencia psicológica, social o gestual, evaluada mediante el test de Glover-Nilson, entre los fumadores sin limitación al flujo aéreo y aquellos que habían desarrollado una EPOC (**tabla 4**).

**Tabla 3.** Características antropométricas de los sujetos estudiados

	No fumadores (n=20)	Fumadores sin limitación flujo aéreo (n=53)	Fumadores con EPOC (n=20)	p
Sexo				0,725
Mujer, n (%)	15 (75%)	39 (74%)	13 (65%)	
Hombre, n (%)	5 (25%)	14 (26%)	7 (35%)	
Edad, años	55 ± 6	52 ± 6	53 ± 6	0,159
Talla, cm	163 ± 6	164 ± 9	164 ± 8	0,977
Peso, Kg	69 ± 10	69 ± 13	70 ± 13	0,877
Índice de masa corporal, Kg/m <sup>2</sup>	25,6 ± 3,1	25,7 ± 4,2	26,3 ± 4,2	0,830

**Tabla 4.** Características generales del hábito tabáquico en los fumadores sin limitación al flujo aéreo o con EPOC

	Fumadores sin limitación flujo aéreo	Fumadores con EPOC	p
Edad inicio tabaquismo, años	18 ± 5	20 ± 3	0,104
Cigarrillos/día	19 ± 8	23 ± 12	0,107
Paquetes x año	34 ± 18	37 ± 16	0,547
Test de Fagerström	4,9 ± 2,6	5,0 ± 0	0,923
Dependencia psicológica (Glover-Nilson)			0,873
Leve (0-5)	9 (17%)	4 (20%)	
Moderada (6-10)	22 (42%)	7 (35%)	
Alta (11-16)	55 (42%)	9 (45%)	
Dependencia social (Glover-Nilson)			0,612
Leve (0-2)	18 (34%)	9 (45%)	
Moderada (3-5)	22 (42%)	6 (30%)	
Alta (6-8)	13 (25%)	5 (25%)	
Dependencia gestual (Glover-Nilson)			0,836
Leve (0-15)	36 (68%)	15 (75%)	
Moderada (16-31)	14 (26%)	4 (20%)	
Alta (≥32)	3 (6%)	1 (5%)	

Las principales características clínicas de los fumadores con limitación al flujo aéreo compatible con EPOC se muestran en las **tablas 5 y 6**.

**Tabla 5.** Características clínicas del grupo de pacientes con EPOC

Características		Media $\pm$ desviación estándar o n (%)
Fenotipos clínicos		
	Enfisema no exacerbador	11 (55%)
	Bronquitis crónica no exacerbador	4 (20%)
	Exacerbador enfisema	3 (15%)
	Exacerbador bronquitis crónica	2 (10%)
Disnea (mMRC)		0,84 $\pm$ 0,69
Gravedad limitación flujo aéreo		
	Moderada	13 (65%)
	Grave	5 (25%)
	Muy grave	2 (10%)
Grupos de riesgo GOLD		
	A	5 (25%)
	B	7 (35%)
	C	3 (15%)
	D	5 (25%)
Cuestionario CAT		13,8 $\pm$ 8,2

Abreviaturas: mMRC=escala modificada del *Medical Research Council*; GOLD=*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; CAT=*COPD Assessment Test*

**Tabla 6.** Características funcionales de los fumadores con EPOC

<b>Características</b>	<b>Media <math>\pm</math> desviación estándar</b>
FVC postbroncodilatador, l	2,83 $\pm$ 0,59
FVC postbroncodilatador, % pred.	92 $\pm$ 12
<i>z-score</i> FVC postbroncodilatador	-0,58 $\pm$ 0,84
FEV <sub>1</sub> postbroncodilatador, l	1,27 $\pm$ 0,37
FEV <sub>1</sub> postbroncodilatador, % pred.	56 $\pm$ 15
<i>z-score</i> FEV <sub>1</sub> postbroncodilatador	-03,11 $\pm$ 0,93
FEV <sub>1</sub> /FVC post-broncodilatador	0,46 $\pm$ 0,12
<i>z-score</i> FEV <sub>1</sub> /FVC postbroncodilatador	-3,71 $\pm$ 0,98
TLC, l	6,37 $\pm$ 1,47
TLC, % pred.	120 $\pm$ 14
FRC, l	4,26 $\pm$ 1,22
FRC, % pred.	148 $\pm$ 32
RV, l	3,09 $\pm$ 1,13
RV, % pred.	164 $\pm$ 50
RV/TLC	0,48 $\pm$ 0,11
FRC/TLC	0,66 $\pm$ 0,10
DLCO, mmol/min/kPa	5,51 $\pm$ 1,31
DLCO, % pred.	68 $\pm$ 14
DLCO/VA, mmol/min/kPa/l	1,18 $\pm$ 0,26
DLCO/VA, % pred.	75 $\pm$ 15
Distancia caminada en 6 min, m	437 $\pm$ 108

Abreviaturas: FVC=capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en el primer segundo; TLC=capacidad pulmonar total; FRC=capacidad residual funcional; RV=volumen residual; DLCO=capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; VA=volumen alveolar

La **tabla 7** muestra la comparación de los parámetros espirométricos basales (pre-broncodilatador) entre los tres grupos. Como es obvio por la propia definición, los fumadores con EPOC mostraban una disminución de la práctica totalidad de los parámetros evaluados. Sin embargo, las únicas diferencias detectadas entre fumadores sin limitación al flujo aéreo y no fumadores se limitaron a la capacidad vital forzada y al volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

**Tabla 7.** Parámetros espirométricos basales en los grupos del estudio

	No fumadores	Fumadores sin limitación flujo aéreo	Fumadores con EPOC	p
FVC, l	3,83 ± 0,51	3,38 ± 0,86	2,49 ± 0,25 †¶	0,002
FVC, % pred.	112 ± 10	89 ± 28 §	82 ± 4 ‡	0,002
z-score FVC	0,82 ± 0,70	-0,84 ± 0,93 ‡	-1,28 ± 0,37 ‡	0,002
FEV <sub>1</sub> , l	2,98 ± 0,43	2,60 ± 0,65 §	1,04 ± 0,26 †	<0,001
FEV <sub>1</sub> , % pred.	109 ± 11	86 ± 26 ‡	43 ± 9 †#	<0,001
z-score FEV <sub>1</sub>	0,70 ± 0,82	-1,02 ± 0,82 ‡	-3,83 ± 0,56 †¥	<0,001
FEV <sub>1</sub> /FVC	0,78 ± 0,04	0,77 ± 0,04	0,42 ± 0,10 †#	<0,001
z-score FEV <sub>1</sub> /FVC	-0,32 ± 0,66	-0,48 ± 0,66	-4,13 ± 0,72 †#	<0,001
FEF <sub>25%</sub> , l/s	0,60 ± 0,16	0,55 ± 0,27	0,36 ± 0,11	0,487
FEF <sub>25%</sub> , % pred.	73 ± 17	56 ± 28	25 ± 9 ‡	0,014
z-score FEF <sub>25%</sub>	-0,68 ± 0,48	-1,39 ± 0,91	-3,45 ± 1,02 ‡	0,002
FEF <sub>25-75%</sub> , l/s	2,11 ± 0,42	2,09 ± 0,85	0,97 ± 0,23 ‡	0,035
FEF <sub>25-75%</sub> , % pred.	81 ± 15	67 ± 35	42 ± 23 ‡	0,009

Abreviaturas: FVC=capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEF<sub>25%</sub>=flujo espiratorio forzado al 25% de la FVC; FEF<sub>25-75%</sub>=flujo mesoespiratorio forzado

Claves de las comparaciones estadísticas:

† p<0,001, ‡ p<0,01, § p<0,05 vs. no fumadores

# p<0,001, ¥ p<0,01, ¶ p<0,05 vs. fumadores sin limitación al flujo aéreo

La comparación de los parámetros funcionales más específicos de las pequeñas vías aéreas mostró notables diferencias en los parámetros de oscilación forzada y más discretas en el óxido nítrico exhalado. El óxido nítrico exhalado fue menor en los fumadores con EPOC que en los no fumadores y la concentración alveolar de NO se encontró reducida en los dos grupos de fumadores con respecto a los no fumadores (**tabla 8**). Por el contrario, tanto los fumadores con EPOC como los fumadores sin limitación al flujo aéreo presentaban una mayor resistencia respiratoria a 5 Hz, dependencia de frecuencia de las resistencias, una reactancia capacitativa distal más elevada y, por tanto, valores más elevados del índice de reactancia de baja frecuencia y de la frecuencia de resonancia (**tabla 9**).

**Tabla 8.** Comparación del óxido nítrico exhalado y sus componentes entre los tres grupos del estudio

	No fumadores	Fumadores sin limitación flujo aéreo	Fumadores con EPOC	p
FENO, ppb	15,9 ± 5,6	10,2 ± 6,3	7,2 ± 3,6 †‡	<0,001
CANO, ppb	2,3 ± 2,2	0,7 ± 0,7 ‡	1,8 ± 1,0 ¶	0,002
DawNO, ml/s	27,6 ± 35,9	44,5 ± 34,7	32,3 ± 39,7	0,328
CawNO, ppb	607 ± 1137	33 ± 39 §	217 ± 662	0,039
JawNO, pl/s	905 ± 592	733 ± 415	417 ± 331 §	0,014

Abreviaturas: FENO=fracción exhalada de óxido nítrico; CANO=concentración alveolar de óxido nítrico; DawNO=capacidad de difusión de óxido nítrico en las vías aéreas; CawNO=concentración de óxido nítrico en las vías aéreas; JawNO=flujo de óxido nítrico a través de la pared de las vías aéreas

Claves de las comparaciones estadísticas:

† p<0,001, ‡ p<0,01, § p<0,05 vs. no fumadores

# p<0,001, ¶ p<0,01, ¶ p<0,05 vs. fumadores sin limitación al flujo aéreo



**Tabla 9.** Comparación de los parámetros de oscilación forzada entre los tres grupos del estudio

	No fumadores	Fumadores sin limitación flujo aéreo	Fumadores con EPOC	p
R5, kPa/l/s	0,28 ± 0,03	0,38 ± 0,12	0,50 ± 0,12 †¥	<0,001
R5, % pred.	87 ± 15	124 ± 28 §	162 ± 38 †¥	<0,001
z-score R5	-0,36 ± 0,40	1,02 ± 0,81 §	2,41 ± 0,87 †¥	<0,001
R20, kPa/l/s	0,23 ± 0,04	0,27 ± 0,09	0,32 ± 0,07 †¥	<0,001
R20, % pred.	102 ± 22	122 ± 21	152 ± 22 †#	<0,001
z-score R20	-0,01 ± 0,51	1,07 ± 0,77	2,04 ± 0,69 †#	<0,001
R5-R20, kPa/l/s	0,05 ± 0,02	0,15 ± 0,04 ‡	0,18 ± 0,07 †#	<0,001
R5-R20, % pred.	86 ± 6	138 ± 9 ‡	179 ± 13 †#	0,003
X5, kPa/l/s	0,10 ± 0,03	0,20 ± 0,11 ‡	0,32 ± 0,13 †#	<0,001
X5, % pred.	106 ± 6	126 ± 10 ‡	182 ± 23 †#	<0,001
z-score X5	1,13 ± 0,12	1,63 ± 0,39 ‡	2,45 ± 0,42 †#	<0,001
AX, Hz.kPa/l/s	0,26 ± 0,10	1,44 ± 0,32 †	2,23 ± 1,05 †#	<0,001
AX, % pred.	70 ± 9	287 ± 79 †	548 ± 145 †#	<0,001
z-score AX	-0,68 ± 0,43	2,43 ± 1,25 †	4,53 ± 1,67 †#	<0,001
fres, Hz	13,2 ± 2,2	16,7 ± 4,3 §	23,0 ± 7,9 §¥	<0,001
fres, % pred.	106 ± 16	119 ± 36 §	179 ± 68 §¥	<0,010
z-score fres	0,35 ± 0,75	1,43 ± 0,71 §	2,65 ± 1,37 §¥	<0,001

Abreviaturas: R5=resistencia respiratoria a 5 Hz; R20=resistencia respiratoria a 20 Hz; X5=reactancia capacitativa distal a 5 Hz; AX=índice de área de reactancia de baja frecuencia; fres=frecuencia de resonancia

Claves de las comparaciones estadísticas:

† p<0,001, ‡ p<0,01, § p<0,05 en comparación con no fumadores

# p<0,001, ¥ p<0,01, ¶ p<0,05 en comparación con fumadores sin limitación al flujo aéreo

En las **tablas 10-12**, se recogen las principales medidas de atenuación del parénquima pulmonar en los tres grupos. Globalmente, los pacientes con EPOC tenían una menor atenuación del parénquima pulmonar en inspiración y, sobre todo, en espiración, así como un incremento del índice de bullas y de todas las clases de las mismas. El análisis morfológico del parénquima pulmonar, mostró pequeñas diferencias entre fumadores sin limitación del flujo aéreo y no fumadores. Los primeros alcanzaban una menor densidad pulmonar media en inspiración, un mayor volumen pulmonar con atenuación entre -950 a -901 UH en inspiración y menores umbrales para los percentiles 15 y 30 en espiración. Sin embargo, no se apreciaron diferencias en el índice de bullas ni en sus clases.

**Tabla 10.** Comparación de los parámetros de atenuación del parénquima pulmonar en inspiración entre los tres grupos del estudio

	No fumadores	Fumadores sin limitación flujo aéreo	Fumadores con EPOC	P
MLD insp, UH	-831 ± 25	-848 ± 20 §	-856 ± 30 ‡	0,001
DE insp, UH	133 ± 6	136 ± 7	136 ± 9	0,088
FWHM insp, UH	85 ± 11	81 ± 12	104 ± 23 †#	<0,001
LAV insp, %	2,2 ± 2,5	4,4 ± 4,0	13,8 ± 11,3 †#	<0,001
HAV insp, %	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,2	0,366
Subrango 1 (-1000 a -951 UH) insp, %	2,1 ± 2,3	4,3 ± 4,0	12,4 ± 9,6 †#	<0,001
Subrango 2 (-950 a -901 UH) insp, %	22,4 ± 13,0	34,3 ± 11,6 ‡	30,1 ± 11,8	0,001
Subrango 3 (-900 a -851 UH) insp, %	37,3 ± 6,8	34,1 ± 6,1 §	27,8 ± 7,9 ‡	<0,001
Subrango 4 (-850 a -801 UH) insp, %	19,8 ± 8,6	13,3 ± 5,9	13,6 ± 7,7 §	0,002
P15 insp, UH	-907 ± 21	-923 ± 38	-939 ± 28 †	<0,001
P30 insp, UH	-888 ± 22	-903 ± 39	-916 ± 29 ‡	0,001
P45 insp, UH	-872 ± 24	-890 ± 45	-897 ± 29 §	0,006
P60 insp, UH	-853 ± 25	-862 ± 43	-875 ± 30 §	0,039
P75 insp, UH	-824 ± 29	-828 ± 53	-843 ± 32	0,162
P90 insp, UH	-727 ± 37	-723 ± 71	-746 ± 44	0,283

Abreviaturas: MLD=densidad pulmonar media; insp=inspiración; UH=unidades Hounsfield; DE=desviación estándar; FWHM=anchura a mitad de pico; LAV=volumen de baja atenuación; HAV=volumen de alta atenuación; P=percentil

Claves de las comparaciones estadísticas:

† p<0,001, ‡ p<0,01, § p<0,05 vs. no fumadores

# p<0,001, ¥ p<0,01, ¶ p<0,05 vs. fumadores sin limitación al flujo aéreo

**Tabla 11.** Comparación de los parámetros de atenuación del parénquima pulmonar en espiración entre los tres grupos del estudio

	No fumadores	Fumadores sin limitación flujo aéreo	Fumadores con EPOC	P
MLD esp, UH	-692 ± 68	-716 ± 56	-805 ± 50 †#	<0,001
DE esp, UH	160 ± 13	169 ± 13 §	153 ± 10 ¥	0,001
FWHM esp, UH	174 ± 63	169 ± 56	136 ± 27	0,056
LAV esp, %	0,2 ± 0,4	0,7 ± 1,1	8,3 ± 8,1 †#	<0,001
HAV esp, %	2,5 ± 0,9	2,7 ± 0,8	1,6 ± 0,3 †¥	<0,001
Subrango 1 (-1000 a -951 UH) esp, %	0,2 ± 0,3	0,5 ± 0,7	7,1 ± 6,7 †#	<0,001
Subrango 2 (-950 a -901 UH) esp, %	1,9 ± 2,6	3,8 ± 4,0	17,2 ± 10,7 †#	<0,001
Subrango 3 (-900 a -851 UH) esp, %	9,5 ± 9,5	14,9 ± 10,5	22,8 ± 9,1 †	<0,001
Subrango 4 (-850 a -801 UH) esp, %	17,8 ± 9,6	20,1 ± 6,6	18,9 ± 6,3	0,596
P15 esp, UH	-817 ± 50	-853 ± 40 §	-910 ± 48 †¥	<0,001
P30 esp, UH	-782 ± 58	-820 ± 50 §	-880 ± 49 †¥	<0,001
P45 esp, UH	-747 ± 67	-785 ± 61	-854 ± 50 †¥	<0,001
P60 esp, UH	-703 ± 78	-740 ± 76	-824 ± 52 †¥	<0,001
P75 esp, UH	-639 ± 90	-674 ± 91	-778 ± 58 †¥	<0,001
P90 esp, UH	-501 ± 92	-529 ± 99	-649 ± 69 †#	<0,001

Abreviaturas: MLD=densidad pulmonar media; esp=espiración; UH=unidades Hounsfield; DE=desviación estándar; FWHM=anchura a mitad de pico; LAV=volumen de baja atenuación; HAV=volumen de alta atenuación; P=percentil

Claves de las comparaciones estadísticas:

† p<0,001, ‡ p<0,01, § p<0,05 vs. no fumadores

# p<0,001, ¥ p<0,01, ¶ p<0,05 vs. fumadores sin limitación al flujo aéreo

**Tabla 12.** Comparación de las clases de bullas y del índice de bullas entre los tres grupos del estudio

	No fumadores	Fumadores sin limitación flujo aéreo	Fumadores con EPOC	P
Bullas clase 1 (1-8 mm <sup>3</sup> ), %	0,04 ± 0,07	0,08 ± 0,07	0,40 ± 0,23 †#	<0,001
Bullas clase 2 (8-65 mm <sup>3</sup> ), %	0,05 ± 0,09	0,09 ± 0,11	0,60 ± 0,34 †#	<0,001
Bullas clase 3 (65-120 mm <sup>3</sup> ), %	0,01 ± 0,04	0,04 ± 0,06	0,29 ± 0,21 †#	<0,001
Bullas clase 4 (>120 mm <sup>3</sup> ), %	0,06 ± 0,18	0,62 ± 2,22	5,88 ± 6,71 †#	<0,001
<i>Bulla index</i> , %	0,11 ± 0,24	0,53 ± 0,99	2,90 ± 2,08 †#	<0,001

Claves de las comparaciones estadísticas:

† p<0,001, ‡ p <0,01, § p<0,05 vs. no fumadores

# p<0,001, ¥ p<0,01, ¶ p <0,05 vs. fumadores sin limitación al flujo aéreo

Por último, se identifican importantes diferencias en la calidad de vida relacionada con la salud entre los pacientes con EPOC y los fumadores sin limitación al flujo aéreo con respecto a los sujetos no fumadores. Con respecto a los otros dos grupos, los pacientes con EPOC tenían una menor puntuación en el componente físico del cuestionario SF36 y en los dominios relacionados con éste, así como en el termómetro del cuestionario EQ-5D, lo que pone de manifiesto una peor calidad de vida (**tabla 13**). A su vez, los fumadores con EPOC también alcanzaban una menor puntuación en la escala de componente mental del SF36 que los no fumadores.

No obstante, el hallazgo más destacado es la afectación de la calidad de vida en los fumadores sin limitación al flujo aéreo con respecto a los no fumadores. En la **tabla 13** se puede comprobar que todos los dominios de dos cuestionarios empleados tienen menores puntuaciones en los fumadores sin limitación al flujo aéreo que en los controles no fumadores, lo que supone una clara demostración de un deterioro de su calidad de vida percibida.

**Tabla 13.** Calidad de vida relacionada con la salud en los grupos del estudio

Cuestionarios y dominios		No fumadores	Fumadores sin limitación flujo aéreo	Fumadores con EPOC	p
SF36	Función física	100 ± 0	88,9 ± 13,1 ‡	66,8 ± 12,5 †#	<0,001
	Rol físico	100 ± 0	87,7 ± 30,9	87,5 ± 27,5	0,192
	Dolor corporal	100 ± 0	72,1 ± 24,8 †	56,0 ± 5,0 †‡	<0,001
	Salud general	92,2 ± 4,0	67,9 ± 18,1 †	33,9 ± 6,0 †#	<0,001
	Vitalidad	93,3 ± 4,7	60,1 ± 16,7 †	43,3 ± 4,9 †#	<0,001
	Funcionamiento social	99,4 ± 2,8	83,3 ± 22,1 ¥	78,1 ± 5,6 †	<0,001
	Rol emocional	100 ± 0	82,4 ± 35,0 §	78,4 ± 32,0 ¶	0,009
	Salud mental	91,8 ± 3,8	68,5 ± 16,5 †	70,6 ± 2,3 †	<0,001
	Escala componente físico	57,0 ± 0,5	51,2 ± 7,0 ¥	40,1 ± 4,7 †#	<0,001
	Escala componente mental	57,2 ± 1,2	46,0 ± 10,0 †	49,5 ± 2,3 ‡	<0,001
EQ-5D	Tarifa EVA	1,000 ± 0	0,849 ± 0,158 †	0,864 ± 0,143 ‡	<0,001
	Tarifa ET	1,000 ± 0	0,894 ± 0,152 ‡	0,909 ± 0,100	0,006
	Termómetro	88 ± 4	76 ± 15 ‡	65 ± 8 †¥	<0,001

Abreviaturas: EVA=escala visual analógica; ET=equivalencia temporal

Claves de las comparaciones estadísticas:

† p<0,001, ‡ p<0,01, § p<0,05 vs. no fumadores

# p<0,001, ¥ p<0,01, ¶ p<0,05 vs. fumadores sin limitación al flujo aéreo

## B. PREVALENCIA DE LA DISFUNCIÓN DE LAS PEQUEÑAS VÍAS AÉREAS

En 19 sujetos del grupo de fumadores sin limitación al flujo aéreo, se identificó disfunción de las pequeñas vías aéreas, lo que supone una prevalencia del 35,8% (intervalo de confianza al 95%: 22,9-48,81%). Por el contrario, en ningún sujeto del grupo de no fumadores se evidenció disfunción de las pequeñas vías, por lo que todos fueron considerados como sujetos control.

En la **tabla 14** se muestran las características antropométricas de los cuatro grupos finalmente constituidos, verificando que resultan homogéneos. A su vez, en la **tabla 15** se presentan las características de consumo de tabaco de los tres grupos de sujetos fumadores, sin evidenciar diferencias entre los mismos.

**Tabla 14.** Características antropométricas en los cuatro grupos finales del estudio

	No fumadores (n=20)	Fumadores sin DPV (n=34)	Fumadores con DPV (n=19)	Fumadores con LFA (n=20)	p
Sexo					0,793
Mujer	15 (75%)	26 (76%)	13 (68%)	13 (65%)	
Hombre	5 (25%)	8 (24%)	6 (32%)	7 (35%)	
Edad, años	55 ± 6	53 ± 7	51 ± 6	53 ± 6	0,229
Talla, cm	163 ± 6	165 ± 10	163 ± 8	164 ± 8	0,932
Peso, Kg	69 ± 10	71 ± 16	68 ± 11	70 ± 13	0,717
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	25,6 ± 3,1	26,3 ± 4,8	25,4 ± 3,9	26,3 ± 4,2	0,815

Abreviaturas: DPV=disfunción pequeñas vías aéreas; LFA=limitación al flujo aéreo; IMC=índice de masa corporal



**Tabla 15.** Características del hábito tabáquico en los tres grupos de fumadores del estudio

	Fumadores sin DPV	Fumadores con DPV	Fumadores con LFA	p
Edad inicio, años	18 ± 3	18 ± 5	20 ± 3	0,267
Cigarrillos/día	22 ± 10	18 ± 6	23 ± 12	0,091
Paquetes x año	42 ± 24	31 ± 12	37 ± 16	0,063
Test de Fagerström	5,5 ± 2,6	4,6 ± 2,6	5,0 ± 0	0,433
Dependencia (test de Glover-Nilsson)				
Psicológica	9,7 ± 3,2	8,7 ± 4,0	8,8 ± 3,9	0,595
Social	3,6 ± 1,8	3,9 ± 2,2	3,4 ± 2,1	0,695
Gestual	15,2 ± 7,5	14,1 ± 8,9	13,6 ± 8,1	0,815

Abreviaturas: DPV=disfunción pequeñas vías aéreas; LFA=limitación al flujo aéreo

### **C. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES Y MORFOLÓGICAS SEGÚN LA PRESENCIA DE DISFUNCIÓN DE LAS PEQUEÑAS VÍAS AÉREAS**

En la **tabla 16** se muestran los resultados con respecto a los parámetros funcionales más específicos de la pequeña vía aérea en los distintos grupos analizados. Como era de esperar, los valores de R5, R20, la reactancia capacitativa distal así como el índice de área de reactancia de baja frecuencia y la frecuencia de resonancia, se encuentran más elevados en el grupo de pacientes con EPOC, con respecto a los otros tres grupos. Pero si comparamos a su vez los resultados obtenidos entre los fumadores sin DPV con los fumadores con DPV, es en este último grupo donde también se registran valores más elevados. El óxido nítrico exhalado fue menor en todos los grupos de fumadores que en los no fumadores.

**Tabla 16.** Características funcionales de los grupos del estudio

	No fumadores	Fumadores sin DPV	Fumadores con DPV	Fumadores con LFA	p
R5, kPa/l/s	0,28 ± 0,03	0,32 ± 0,09	0,49 ± 0,13 †#	0,50 ± 0,12 †¥	<0,001
R5, % pred.	87 ± 15	103 ± 24	157 ± 37 †#	162 ± 38 †¥	<0,001
z-score R5	-0,36 ± 0,40	0,04 ± 0,65	2,35 ± 0,89 †#	2,41 ± 0,87 †¥	<0,001
R20, kPa/l/s	0,23 ± 0,04	0,25 ± 0,10	0,28 ± 0,08 †	0,32 ± 0,07 †¥	<0,001
R20, % pred.	102 ± 22	113 ± 31	131 ± 23 §¶	152 ± 22 †#	<0,001
z-score R20	-0,01 ± 0,51	-0,01 ± 1,18	1,83 ± 0,71 §¶	2,04 ± 0,69 †#	<0,001
R5-R20, kPa/l/s	0,05 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,21 ± 0,05 †#	0,18 ± 0,07 †#	<0,001
R5-R20, % pred.	86 ± 6	94 ± 4	186 ± 12 †#	179 ± 13 †#	0,003
X5, kPa/l/s	0,10 ± 0,03	0,11 ± 0,09	0,29 ± 0,14 †#	0,32 ± 0,13 †#	<0,001
X5, % pred.	106 ± 6	110 ± 7	164 ± 11 †#	182 ± 23 †#	<0,001
z-score X5	1,13 ± 0,12	1,27 ± 0,32	2,16 ± 0,43 †#	2,45 ± 0,42 †#	<0,001
AX, Hz.kPa/l/s	0,26 ± 0,10	0,25 ± 0,17	2,04 ± 0,46 §¶	2,23 ± 1,05 †#	<0,001
AX, % pred.	70 ± 9	69 ± 8	523 ± 81 †#	548 ± 145 †#	<0,001
z-score AX	-0,68 ± 0,43	-0,94 ± 0,37	4,46 ± 1,52 †#	4,53 ± 1,67 †#	<0,001
fres, Hz	13,2 ± 2,2	12,0 ± 3,7	19,1 ± 5,1 ¶	23,0 ± 7,9 §¥	<0,001
fres, % pred.	106 ± 16	99 ± 22	156 ± 41 ¶	179 ± 68 §¥	<0,010
z-score fres	0,35 ± 0,75	-0,11 ± 0,82	2,34 ± 0,66 ¶	2,65 ± 1,37 §¥	<0,001
FENO, ppb	15.9 ± 5.6	9.6 ± 4.2 §	10.5 ± 7.4 §	7.2 ± 3.6 †	0.001
CANO, ppb	2.3 ± 2.2	0.7 ± 0.8	0.6 ± 0.7 §	1.8 ± 1.0	0.005
DawNO, ml/s	28 ± 36	43 ± 41	45 ± 32	32 ± 40	0.525
CawNO, ppb	607 ± 1137	24 ± 13	38 ± 47	217 ± 662	0.092
JawNO, pl/s	905 ± 592	711 ± 345	745 ± 462	417 ± 331 §	0.038

Abreviaturas: DPV=disfunción pequeñas vías aéreas; LFA=limitación al flujo aéreo; R5=resistencia respiratoria a 5 Hz; R20=resistencia respiratoria a 20 Hz; X5=reactancia capacitativa distal a 5 Hz; AX=índice de área de reactancia de baja frecuencia; fres=frecuencia de resonancia; FENO=fracción exhalada de óxido nítrico; CANO=concentración alveolar de óxido nítrico; DawNO=capacidad de difusión de óxido nítrico en las vías aéreas; CawNO=concentración de óxido nítrico en las vías aéreas; JawNO=flujo de óxido nítrico a través de la pared de las vías aéreas

Claves de las comparaciones estadísticas:

† p<0,001, ‡ p<0,01, § p<0,05 en comparación con no fumadores

# p<0,001, ¥ p<0,01, ¶ p<0,05 en comparación con fumadores sin DPV

§ p<0,001, || p<0,01, !! p<0,05 en comparación con fumadores con DPV

En la **tabla 17** se recogen las principales medidas de atenuación del parénquima pulmonar tanto en inspiración como en espiración en los cuatro grupos evaluados. Los pacientes con EPOC mostraron una menor densidad pulmonar media, mayores porcentajes de volumen de baja atenuación y volúmenes de atenuación entre -1000 a -951 UH y entre -950 a -901 UH, así como menores percentiles 15 y 30, tanto en inspiración como en espiración. Por el contrario, no se detectaron diferencias en las densidades de atenuación entre los fumadores con o sin disfunción de las pequeñas vías aéreas.

**Tabla 17.** Comparación de los parámetros de atenuación del parénquima pulmonar entre los grupos del estudio

	No fumadores	Fumadores sin DPV	Fumadores con DPV	Fumadores con LFA	p
MLD insp, UH	-831 ± 25	-826 ± 27	-839 ± 20	-856 ± 30 ‡¥	0,001
LAV insp, %	2,2 ± 2,5	1,8 ± 2,0	3,0 ± 2,9	13,8 ± 11,3 †#\$	<0,001
Subrango 1 (-1000 a -951 UH) insp, %	2,1 ± 2,3	1,7 ± 1,9	2,8 ± 2,8	12,4 ± 9,6 †#\$	<0,001
Subrango 2 (-950 a -901 UH) insp, %	22,4 ± 13,0	20,2 ± 13,6	26,5 ± 11,1	30,1 ± 11,8 !!	0,001
P15 insp, UH	-907 ± 21	-902 ± 21	-914 ± 17	-939 ± 28 ‡¥!!	<0,001
P30 insp, UH	-888 ± 22	-884 ± 23	-896 ± 18	-916 ± 29 ‡¥	0,001
MLD esp, UH	-692 ± 68	-685 ± 66	-703 ± 72	-805 ± 50 †#\$	<0,001
LAV esp, %	0,2 ± 0,4	0,2 ± 0,2	0,3 ± 0,6	8,3 ± 8,1 †#\$	<0,001
Subrango 1 (-1000 a -951 UH) esp, %	0,2 ± 0,3	0,2 ± 0,2	0,3 ± 0,5	7,1 ± 6,7 †#\$	<0,001
Subrango 2 (-950 a -901 UH) esp, %	1,9 ± 2,6	1,9 ± 1,9	2,5 ± 3,5	17,2 ± 10,7 †#\$	<0,001
P15 esp, UH	-817 ± 50	-821 ± 51	-827 ± 48	-910 ± 48 ‡#\$	<0,001
P30 esp, UH	-782 ± 58	-786 ± 58	-792 ± 59	-880 ± 49 ‡#\$	<0,001
MLD insp-esp, UH	-132 ± 43	-141 ± 55	-136 ± 68	-51 ± 40 †#\$	<0,001
LAV insp-esp, %	3,7 ± 4,3	1,6 ± 2,0	2,7 ± 2,8	5,5 ± 4,5 ¥	0,002
Subrango 1 (-1000 a -951 UH) insp-esp, %	3,8 ± 4,0	1,5 ± 1,9	2,6 ± 2,7	5,3 ± 4,2 ¥	0,001
Subrango 2 (-950 a -901 UH) insp-esp, %	30,5 ± 9,7	18,6 ± 12,8	24,0 ± 10,3	12,9 ± 9,2†!!	<0,001
P15 insp-esp, UH	-70 ± 59	-92 ± 41	-87 ± 45	-29 ± 28 §#	<0,001
P30 insp-esp, UH	-83 ± 67	-108 ± 46	-104 ± 55	-36 ± 32 §#	<0,001

Abreviaturas: MLD=densidad pulmonar media; insp=inspiración; esp=expiración; UH=unidades Hounsfield; LAV=volumen de baja atenuación; P=percentil

Claves de las comparaciones estadísticas:

† p<0,001, ‡ p<0,01, § p<0,05 en comparación con no fumadores

# p<0,001, ¥ p<0,01, ¶ p<0,05 en comparación con fumadores sin DPV

\$ p<0,001, || p<0,01, !! p<0,05 en comparación con fumadores con DPV

#### **D. RELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES Y MORFOLÓGICAS DE LOS FUMADORES SIN LIMITACIÓN AL FLUJO AÉREO**

Como se documenta en las **tablas 18 y 19** no se evidenció relación alguna entre las medidas de atenuación del parénquima pulmonar, obtenidas mediante tomografía computarizada, y las variables de oscilación forzada o del modelo biocompartimental de óxido nítrico exhalado.

**Tabla 18.** Relación entre los parámetros de atenuación del parénquima pulmonar y la oscilación forzada en fumadores sin limitación al flujo aéreo

	<b>R5, % pred.</b>	<b>R5-R20, % pred.</b>	<b>X5, % pred.</b>	<b>fres, % pred.</b>
<b>iMLD, UH</b>	r=-0,126; p=0,368	r=-0,069; p=0,630	r=-0,094; p=0,505	r=-0,111; p=0,428
<b>iLAV, %</b>	r=0,072; p=0,607	r=0,018; p=0,902	r=0,119; p=0,396	r=0,094; p=0,505
<b>iS1, %</b>	r=0,075; p=0,593	r=0,010; p=0,942	r=0,118; p=0,400	r=0,094; p=0,503
<b>iS2, %</b>	r=0,061; p=0,666	r=-0,024; p=0,870	r=0,017; p=0,905	r=0,000; p=0,997
<b>iP15, UH</b>	r=-0,117; p=0,403	r=-0,021; p=0,883	r=-0,108; p=0,443	r=-0,107; p=0,447
<b>iP30, UH</b>	r=-0,125; p=0,371	r=-0,051; p=0,720	r=-0,108; p=0,440	r=-0,106; p=0,449
<b>eMLD, UH</b>	r=0,060; p=0,667	r=0,030; p=0,835	r=0,041; p=0,773	r=0,085; p=0,547
<b>eLAV, %</b>	r=0,008; p=0,956	r=-0,150; p=0,293	r=-0,019; p=0,894	r=-0,119; p=0,398
<b>eS1, %</b>	r=0,125; p=0,373	r=-0,123; p=0,389	r=0,008; p=0,957	r=0,048; p=0,731
<b>eS2, %</b>	r=-0,112; p=0,423	r=-0,194; p=0,172	r=-0,122; p=0,383	r=-0,243; p=0,079
<b>eP15, UH</b>	r=0,048; p=0,734	r=0,083; p=0,563	r=0,045; p=0,750	r=0,102; p=0,466
<b>eP30, UH</b>	r=0,047; p=0,739	r=0,055; p=0,700	r=0,038; p=0,788	r=0,098; p=0,484
<b>i-e MLD, UH</b>	r=0,123; p=0,379	r=0,062; p=0,664	r=0,087; p=0,538	r=0,145; p=0,302
<b>i-e LAV, %</b>	r=0,074; p=0,597	r=0,043; p=0,764	r=0,127; p=0,363	r=0,117; p=0,404
<b>i-e S1, %</b>	r=0,077; p=0,581	r=0,037; p=0,798	r=0,126; p=0,369	r=0,115; p=0,412
<b>i-e S2, %</b>	r=0,088; p=0,530	r=0,018; p=0,900	r=0,045; p=0,749	r=0,052; p=0,712
<b>i-e P15, UH</b>	r=0,115; p=0,410	r=0,108; p=0,452	r=0,107; p=0,445	r=0,176; p=0,207
<b>i-e P30, UH</b>	r=0,112; p=0,423	r=0,087; p=0,543	r=0,094; p=0,504	r=0,165; p=0,238
<b>Bulla index</b>	r=-0,006; p=0,963	r=-0,181; p=0,203	r=-0,050; p=0,725	r=-0,140; p=0,317
<b>Clase 1, %</b>	r=-0,057; p=0,687	r=-0,170; p=0,233	r=-0,120; p=0,390	r=-0,083; p=0,555
<b>Clase 2, %</b>	r=0,013; p=0,927	r=-0,165; p=0,248	r=-0,007; p=0,963	r=-0,164; p=0,240
<b>Clase 3, %</b>	r=0,052; p=0,710	r=-0,100; p=0,486	r=0,062; p=0,662	r=-0,024; p=0,863
<b>Clase 4, %</b>	r=-0,044; p=0,752	r=-0,162; p=0,255	r=-0,080; p=0,567	r=-0,122; p=0,384

Abreviaturas: R5=resistencia respiratoria a 5 Hz; R5-R20=diferencia entre resistencia a 5 y 20 Hz; X5=reactancia capacitativa distal a 5 Hz; fres=frecuencia de resonancia; i=inspiración; e=expiración; MLD=densidad pulmonar media; LAV=volumen de baja atenuación; S1=subrango 1 (-1000 a -951 UH); S2=subrango 2 (-950 a -901 UH); P= percentil

**Tabla 19.** Relación entre los parámetros de atenuación del parénquima pulmonar y el óxido nítrico exhalado en fumadores sin limitación al flujo aéreo

	<b>FENO, ppb</b>	<b>CANO, ppb</b>
<b>iMLD, UH</b>	r=-0,143; p=0,477	r=0,116; p=0,581
<b>iLAV, %</b>	r=0,184; p=0,359	r=-0,303; p=0,142
<b>iS1, %</b>	r=0,187; p=0,350	r=-0,304; p=0,139
<b>iS2, %</b>	r=0,190; p=0,343	r=-0,099; p=0,639
<b>iP15, UH</b>	r=-0,221; p=0,268	r=0,137; p=0,513
<b>iP30, UH</b>	r=-0,189; p=0,346	r=0,088; p=0,677
<b>eMLD, UH</b>	r=0,108; p=0,592	r=-0,027; p=0,896
<b>eLAV, %</b>	r=-0,024; p=0,904	r=-0,141; p=0,500
<b>eS1, %</b>	r=-0,076; p=0,705	r=-0,018; p=0,931
<b>eS2, %</b>	r=-0,029; p=0,887	r=-0,171; p=0,414
<b>eP15, UH</b>	r=0,025; p=0,903	r=-0,028; p=0,894
<b>eP30, UH</b>	r=0,058; p=0,775	r=-0,051; p=0,809
<b>i-e MLD, UH</b>	r=0,185; p=0,355	r=-0,078; p=0,712
<b>i-e LAV, %</b>	r=0,195; p=0,330	r=-0,292; p=0,156
<b>i-e S1, %</b>	r=0,200; p=0,318	r=-0,295; p=0,152
<b>i-e S2, %</b>	r=0,211; p=0,292	r=-0,072; p=0,731
<b>i-e P15, UH</b>	r=0,143; p=0,477	r=-0,101; p=0,631
<b>i-e P30, UH</b>	r=0,155; p=0,442	r=-0,096; p=0,647
<b>Bulla index</b>	r=-0,011; p=0,957	r=-0,153; p=0,466
<b>Clase 1, %</b>	r=-0,078; p=0,701	r=-0,205; p=0,327
<b>Clase 2, %</b>	r=0,036; p=0,857	r=-0,212; p=0,309
<b>Clase 3, %</b>	r=-0,137; p=0,496	r=-0,062; p=0,768
<b>Clase 4, %</b>	r=0,001; p=0,995	r=-0,109; p=0,603

Abreviaturas: FENO=fracción exhalada de óxido nítrico; CANO=concentración alveolar de óxido nítrico; i=inspiración; e=expiración; MLD=densidad pulmonar media; LAV=volumen de baja atenuación; S1=subrango 1 (-1000 a -951 UH); S2=subrango 2 (-950 a -901 UH); P= percentil



## **E. RELACIÓN ENTRE EL PATRÓN DE TABAQUISMO Y LAS CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES Y MORFOLÓGICAS DE LOS FUMADORES SIN LIMITACIÓN AL FLUJO AÉREO**

No se identificaron relaciones relevantes entre el patrón de consumo de tabaco y las alteraciones morfológicas o funcionales que muestran los fumadores que todavía no han desarrollado limitación al flujo aéreo. Con respecto a las características funcionales, únicamente se apreció una débil relación inversamente proporcional entre la edad de inicio en el consumo de tabaco y la reactancia capacitativa distal a 5 Hz (**tabla 20**), de tal forma que una mayor duración de la exposición al tabaco parece relacionarse con una menor capacidad de reactancia respiratoria.

Con respecto a las características morfológicas, únicamente se aprecian débiles correlaciones inversamente proporcionales entre la intensidad del consumo de tabaco expresada por el índice paquetes x año y la diferencia entre inspiración y espiración máximas en la densidad pulmonar media y en los percentiles 15 y 30 (**tablas 21 y 22**), lo que supone que una mayor intensidad de consumo de tabaco se relaciona con más atrapamiento aéreo radiológico.

**Tabla 20.** Relación entre las características del tabaquismo y la función de las pequeñas vías aéreas en fumadores sin limitación al flujo aéreo

	Edad al inicio	Cigarrillos/día	Paquetes x año	Fagerström	Dependencia psicológica	Dependencia social	Dependencia gestual
<b>R5, % pred.</b>	r=-0,231; p=0,107	r=-0,084; p=0,559	r=-0,098; p=0,498	r=0,070; p=0,617	r=0,017; p=0,904	r=0,016; p=0,912	r=0,062; p=0,661
<b>R5-R20, % pred.</b>	r=0,042; p=0,772	r=-0,132; p=0,364	r=-0,155; p=0,288	r=0,031; p=0,828	r=-0,062; p=0,665	r=-0,032; p=0,825	r=-0,110; p=0,442
<b>X5, % pred.</b>	<b>r=-0,287; p=0,043</b>	r=-0,181; p=0,205	r=-0,099; p=0,495	r=0,000; p=0,999	r=-0,099; p=0,480	r=-0,070; p=0,619	r=0,052; p=0,709
<b>fres, % pred.</b>	r=-0,148; p=0,304	r=0,000; p=0,998	r=-0,014; p=0,922	r=0,058; p=0,678	r=0,050; p=0,722	r=0,006; p=0,969	r=-0,028; p=0,844
<b>FENO, ppb</b>	r=0,085; p=0,686	r=0,012; p=0,953	r=0,294; p=0,153	r=-0,024; p=0,904	r=0,089; p=0,660	r=0,172; p=0,391	r=0,355; p=0,069
<b>CANO, ppb</b>	r=0,321; p=0,135	r=0,253; p=0,243	r=-0,181; p=0,410	r=0,228; p=0,273	r=0,056; p=0,790	r=0,219; p=0,292	r=0,208; p=0,318

Abreviaturas: R5=resistencia respiratoria a 5 Hz; R5-R20=diferencia entre resistencia a 5 y 20 Hz; X5=reactancia capacitativa distal a 5 Hz; fres=frecuencia de resonancia; FENO=fracción exhalada de óxido nítrico; CANO=concentración alveolar de óxido nítrico

**Tabla 21.** Relación entre las características del tabaquismo y la atenuación del parénquima pulmonar en inspiración en fumadores sin limitación al flujo aéreo

	Edad al inicio	Cigarrillos/día	Paquetes x año	Fagerström	Dependencia psicológica	Dependencia social	Dependencia gestual
iMLD, UH	r=-0,248; p=0,082	r=-0,008; p=0,957	r=0,058; p=0,689	r=0,041; p=0,770	r=0,072; p=0,608	r=-0,222; p=0,109	r=-0,086; p=0,541
iLAV, %	r=0,112; p=0,439	r=-0,112; p=0,434	r=-0,132; p=0,361	r=-0,174; p=0,214	r=-0,094; p=0,502	r=0,114; p=0,415	r=-0,021; p=0,880
iS1, %	r=0,114; p=0,431	r=-0,112; p=0,436	r=-0,133; p=0,358	r=-0,172; p=0,219	r=-0,091; p=0,518	r=0,120; p=0,393	r=-0,018; p=0,896
iS2, %	<b>r=0,306; p=0,031</b>	r=-0,002; p=0,990	r=-0,105; p=0,468	r=-0,049; p=0,727	r=-0,032; p=0,819	r=0,213; p=0,126	r=0,038; p=0,787
iP15, UH	r=-0,205; p=0,154	r=-0,031; p=0,829	r=0,023; p=0,873	r=0,025; p=0,861	r=0,026; p=0,852	r=-0,202; p=0,148	r=-0,109; p=0,436
iP30, UH	r=-0,225; p=0,116	r=-0,039; p=0,786	r=0,025; p=0,863	r=0,011; p=0,938	r=0,034; p=0,807	r=-0,213; p=0,126	r=-0,107; p=0,445
<i>Bulla index</i>	r=-0,138; p=0,338	r=0,076; p=0,597	r=0,084; p=0,562	r=-0,047; p=0,738	r=-0,204; p=0,143	r=-0,125; p=0,373	r=-0,081; p=0,566
Clase 1, %	r=-0,096; p=0,508	r=0,241; p=0,089	r=0,218; p=0,128	r=-0,089; p=0,525	r=-0,189; p=0,175	r=-0,053; p=0,706	r=-0,028; p=0,842
Clase 2, %	r=-0,104; p=0,473	r=0,124; p=0,384	r=0,143; p=0,323	r=-0,107; p=0,447	r=-0,239; p=0,085	r=-0,112; p=0,427	r=-0,018; p=0,898
Clase 3, %	r=-0,069; p=0,632	r=-0,093; p=0,518	r=-0,081; p=0,578	r=-0,243; p=0,079	<b>r=-0,381; p=0,005</b>	r=-0,182; p=0,193	r=-0,203; p=0,144
Clase 4, %	r=-0,135; p=0,348	r=0,024; p=0,866	r=0,034; p=0,816	r=-0,024; p=0,862	r=-0,176; p=0,207	r=-0,099; p=0,482	r=-0,105; p=0,452

Abreviaturas: i=inspiración; MLD=densidad pulmonar media; LAV=volumen de baja atenuación; S1=subrango 1 (-1000 a -951 UH); S2=subrango 2 (-950 a -901 UH); P= percentil; UH=unidades Hounsfield

**Tabla 22.** Relación entre las características del tabaquismo y la atenuación del parénquima pulmonar en espiración en fumadores sin limitación al flujo aéreo

	Edad al inicio	Cigarrillos/día	Paquetes x año	Fagerström	Dependencia psicológica	Dependencia social	Dependencia gestual
<b>eMLD, UH</b>	r=-0,172; p=0,233	r=-0,184; p=0,195	r=-0,223; p=0,120	r=-0,043; p=0,759	r=0,154; p=0,270	r=-0,015; p=0,915	r=-0,001; p=0,994
<b>eLAV, %</b>	r=-0,118; p=0,413	r=0,076; p=0,597	r=0,118; p=0,412	r=-0,108; p=0,440	r=-0,253 p=0,068;	r=-0,067; p=0,635	r=-0,061; p=0,665
<b>eS1, %</b>	r=-0,052; p=0,721	r=0,083; p=0,562	r=0,086; p=0,552	r=-0,171; p=0,221	r=-0,268; p=0,053	r=-0,118; p=0,399	r=-0,127; p=0,364
<b>eS2, %</b>	r=0,021; p=0,887	r=0,069; p=0,630	r=0,112; p=0,439	r=-0,170; p=0,224	<b>r=-0,273; p=0,048</b>	r=-0,065; p=0,644	r=-0,118; p=0,402
<b>eP15, UH</b>	r=-0,185; p=0,197	r=-0,239; p=0,091	r=-0,265; p=0,063	r=-0,109; p=0,436	r=0,046; p=0,743	r=-0,063; p=0,652	r=-0,086; p=0,542
<b>eP30, UH</b>	r=-0,188; p=0,192	r=-0,220; p=0,121	r=-0,247; p=0,084	r=-0,092; p=0,513	r=0,082; p=0,562	r=-0,044; p=0,757	r=-0,058; p=0,678
<b>i-e MLD, UH</b>	r=-0,090; p=0,535	r=-0,210; p=0,140	<b>r=-0,283; p=0,046</b>	r=-0,067; p=0,633	r=0,147; p=0,293	r=0,077; p=0,584	r=0,035; p=0,802
<b>i-e LAV, %</b>	r=0,136; p=0,346	r=-0,129; p=0,366	r=-0,157; p=0,276	r=-0,164; p=0,242	r=-0,057; p=0,684	r=0,130; p=0,353	r=-0,012; p=0,931
<b>i-e S1, %</b>	r=0,134; p=0,352	r=-0,125; p=0,384	r=-0,152; p=0,290	r=-0,157; p=0,261	r=-0,053; p=0,708	r=0,136; p=0,331	r=-0,007; p=0,962
<b>i-e S2, %</b>	r=0,318; p=0,025	r=-0,023; p=0,873	r=-0,138; p=0,340	r=-0,021; p=0,883	r=0,021; p=0,882	r=0,240; p=0,083	r=0,063; p=0,656
<b>i-e P15, UH</b>	r=-0,120; p=0,407	r=-0,274; p=0,052	<b>r=-0,333; p=0,018</b>	r=-0,144; p=0,304	r=0,042; p=0,763	r=0,023; p=0,868	r=-0,049; p=0,726
<b>i-e P30, UH</b>	r=-0,120; p=0,407	r=-0,244; p=0,084	<b>r=-0,307; p=0,030</b>	r=-0,114; p=0,415	r=0,082; p=0,562	r=0,044; p=0,754	r=-0,021; p=0,880

Abreviaturas: e=espiración; i-e=diferencia inspiración-espiración; MLD=densidad pulmonar media; LAV=volumen de baja atenuación; S1=subrango 1 (-1000 a -951 UH); S2=subrango 2 (-950 a -901 UH); P= percentil; UH=unidades Hounsfield

## **F. COMPARACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD SEGÚN LA PRESENCIA DE DISFUNCIÓN DE LAS PEQUEÑAS VÍAS AÉREAS**

En la **tabla 23** se recogen los resultados obtenidos con respecto a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en los distintos grupos de estudio. Como era previsible, la percepción de calidad de vida resulta peor en los pacientes con EPOC que en los otros grupos. Sin embargo, resulta interesante comprobar que los fumadores con DPV también muestran una peor percepción de salud con respecto a los fumadores sin DPV y a los no fumadores, tanto en el componente físico como el mental del cuestionario SF-36 y en el termómetro del cuestionario EQ5D (**figura 20**).

En la **figura 21** se representa la puntuación alcanzada en los distintos dominios del cuestionario SF-36 por los distintos grupos. Además de la peor percepción de la salud de los pacientes con EPOC, destaca que los fumadores con DPV tienen una peor puntuación fundamentalmente en los dominios del componente físico, tanto con respecto a los sujetos no fumadores como a los fumadores sin DPV.

**Tabla 23.** Comparación de la calidad de vida relacionada con la salud entre los grupos del estudio

Cuestionarios y dominios		No fumadores	Fumadores sin DPV	Fumadores con DPV	Fumadores con LFA	p
SF-36	Escala componente físico	57,0 ± 0,5	55,3 ± 3,9	49,0 ± 7,4 †¥	40,1 ± 4,7 †#\$	<0,001
	Escala componente mental	57,4 ± 1,2	56,7 ± 9,5	45,6 ± 10,5 †¶	49,5 ± 2,3 §¶	<0,001
	Función física	100 ± 0	93,9 ± 6,1	86,0 ± 15,0 †	66,8 ± 12,5 †#\$	<0,001
	Rol físico	100 ± 0	100 ± 0	80,9 ± 36,9	87,5 ± 27,5	0,021
	Dolor corporal	100 ± 0	84,3 ± 17,2	65,3 ± 26,1 †¥	56,0 ± 5,0 †#	<0,001
	Salud general	92,2 ± 4,0	73,5 ± 15,0 §	65,0 ± 19,1 †#	33,9 ± 6,0 †#\$	<0,001
	Vitalidad	93,3 ± 4,7	66,6 ± 14,8 †	56,5 ± 16,7 †¶	43,3 ± 4,9 †#	<0,001
	Funcionamiento social	99,4 ± 2,8	91,5 ± 16,1	78,8 ± 23,7 †¶	78,1 ± 5,6 †	<0,001
	Rol emocional	100 ± 0	80,7 ± 35,7	83,3 ± 35,1	78,4 ± 32,0	0,023
	Salud mental	91,8 ± 3,8	70,7 ± 14,2 †	67,2 ± 17,7 †	70,6 ± 2,3 †	<0,001
EQ5D	Tarifa EVA	1,000 ± 0	0,905 ± 0,145	0,817 ± 0,158 †	0,864 ± 0,143 †	<0,001
	Tarifa ET	1,000 ± 0	0,937 ± 0,129	0,871 ± 0,160	0,829 ± 0,100 †	0,004
	Termómetro	88 ± 4	82 ± 10	72 ± 16 †¶	65 ± 8 †#	<0,001

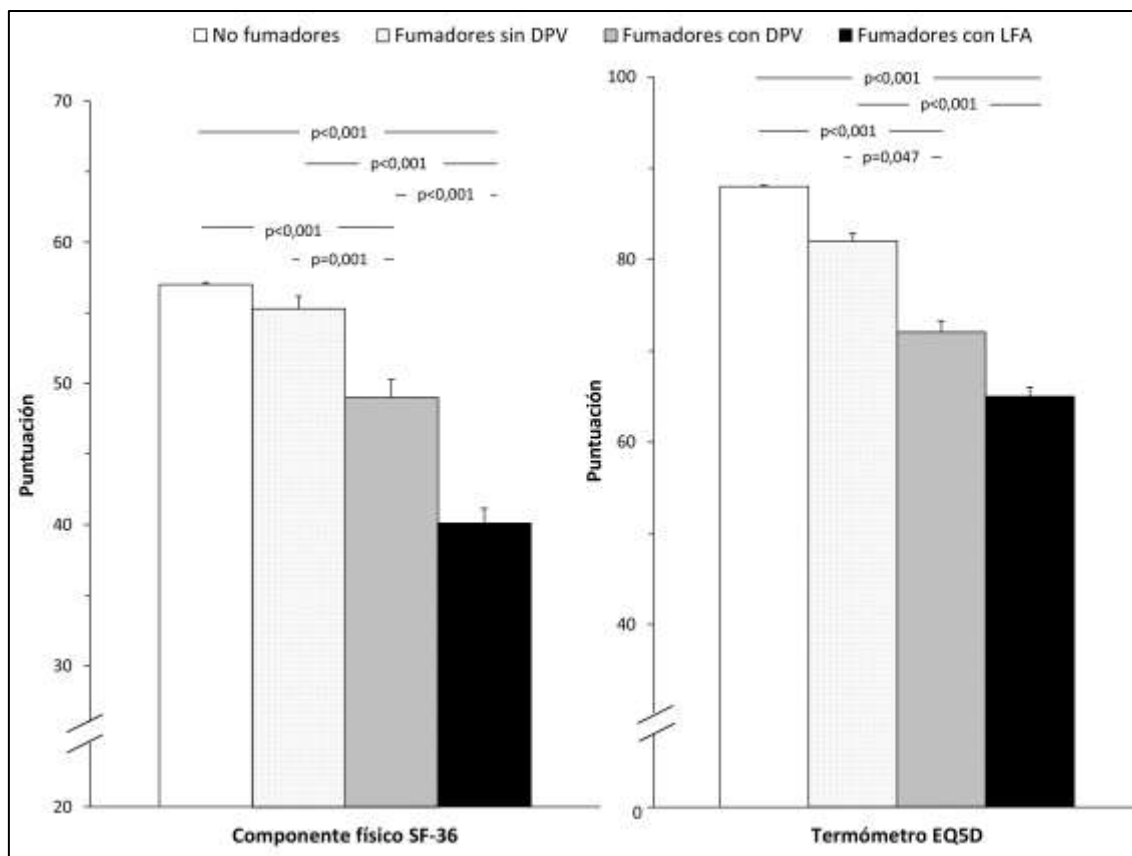
Abreviaturas: EVA=escala visual analógica; ET=equivalencia temporal

Claves de las comparaciones estadísticas:

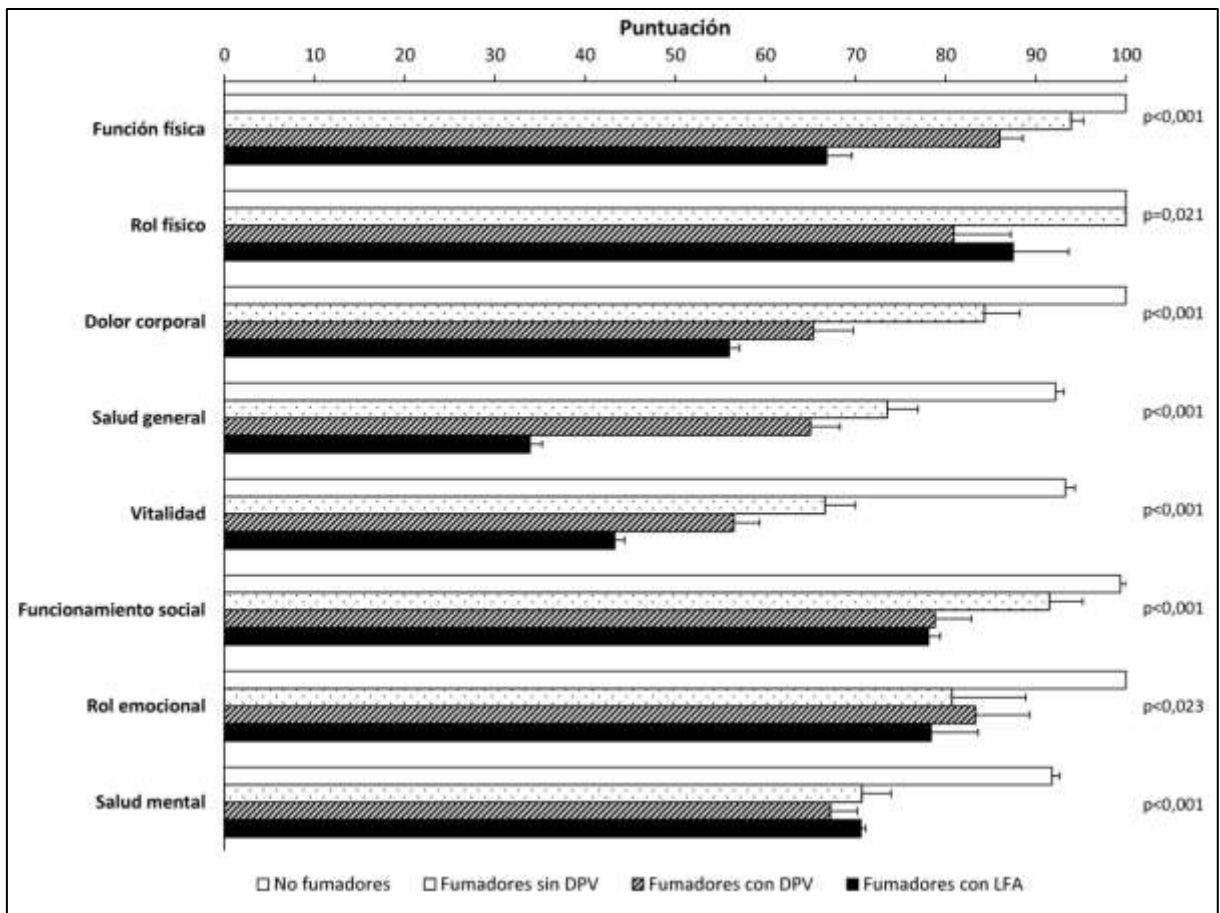
† p<0,001, ‡ p<0,01, § p<0,05 en comparación con no fumadores

# p<0,001, ¥ p<0,01, ¶ p<0,05 en comparación con fumadores sin DPV

\$ p<0,001, || p<0,01, !! p<0,05 en comparación con fumadores con DPV



**Figura 20.** Comparación de las puntuaciones globales del componente físico del cuestionario SF-36 y del termómetro del cuestionario EuroQoL 5D en los cuatro grupos del estudio. Las barras de error corresponden al error estándar de la media



**Figura 21.** Comparaci3n de las puntuaciones de los distintos dominios del cuestionario SF-36 entre los grupos de estudio. Las barras de error corresponden al error est3ndar de la media



## **G. DETERMINANTES DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD DE LOS FUMADORES SIN LIMITACIÓN AL FLUJO AÉREO**

En los fumadores sin limitación al flujo aéreo, tanto con o sin disfunción de las pequeñas vías aéreas, no se halló relación alguna entre la CVRS y las características antropométricas, edad de inicio, intensidad de consumo de tabaco ni con las puntuaciones de los tests de Fageström o Glover-Nilsson. Sin embargo, la calidad de vida de estos sujetos se relacionó con algunos parámetros funcionales y morfológicos (**tabla 24**). De hecho, el componente físico del cuestionario SF-36 se relacionó de forma inversamente proporcional con R5, R20, X5 y AX, mostrando una débil relación con la FVC, FEV<sub>1</sub> y FEF<sub>25-75%</sub> así como con diversas medidas de atenuación del parénquima pulmonar en inspiración (MLD, S2, P15 y P30). Por el contrario, la puntuación del termómetro del cuestionario EQ5D sólo mantiene una relación inversamente proporcional con R5 y X5.

**Tabla 24.** Parámetros funcionales y morfológicos relacionados con la valoración global de la calidad de vida relacionada con la salud en fumadores sin limitación al flujo aéreo

Parámetro	Escala componente físico		Termómetro EQ5D	
	Coefficiente de correlación (IC95%)	P	Coefficiente de correlación (IC95%)	p
FVC, % pred.	0,300 (0,032 a 0,528)	0,029	-	-
z-score FVC	0,298 (0,030 a 0,526)	0,030	-	-
FEV <sub>1</sub> , % pred.	0,320 (0,054 a 0,543)	0,020	-	-
z-score FEV <sub>1</sub>	0,305 (0,038 a 0,531)	0,026	-	-
FEF <sub>25-75%</sub> , % pred.	0,328 (0,063 a 0,550)	0,017	-	-
R5, %pred.	-0,448 (-0,641 a -0,202)	0,001	-0,276 (-0,508 a -0,006)	0,046
z-score R5	-0,502 (-0,680 a -0,268)	<0,001	-0,297 (-0,525 a -0,029)	0,031
R20, % pred.	-0,521 (-0,694 a -0,292)	<0,001	-	-
z-score R20	-0,468 (-0,655 a -0,226)	<0,001	-	-
X5, %pred.	-0,509 (-0,685 a -0,277)	<0,001	-0,311 (-0,536 a -0,044)	0,024
z-score X5	-0,515 (-0,689 a -0,284)	<0,001	-0,314 (-0,539 a -0,048)	0,022
AX, % pred.	-0,339 (-0,558 a -0,076)	0,015	-	-
z-score AX	-0,338 (-0,557 a -0,075)	0,015	-	-
MLD insp, UH	0,298 (0,030 a 0,526)	0,030	-	-
S2 insp, %	-0,275 (-0,508 a -0,005)	0,046	-	-
P15 insp, UH	0,298 (0,030 a 0,526)	0,031	-	-
P30 insp, UH	0,287 (0,018 a 0,517)	0,037	-	-

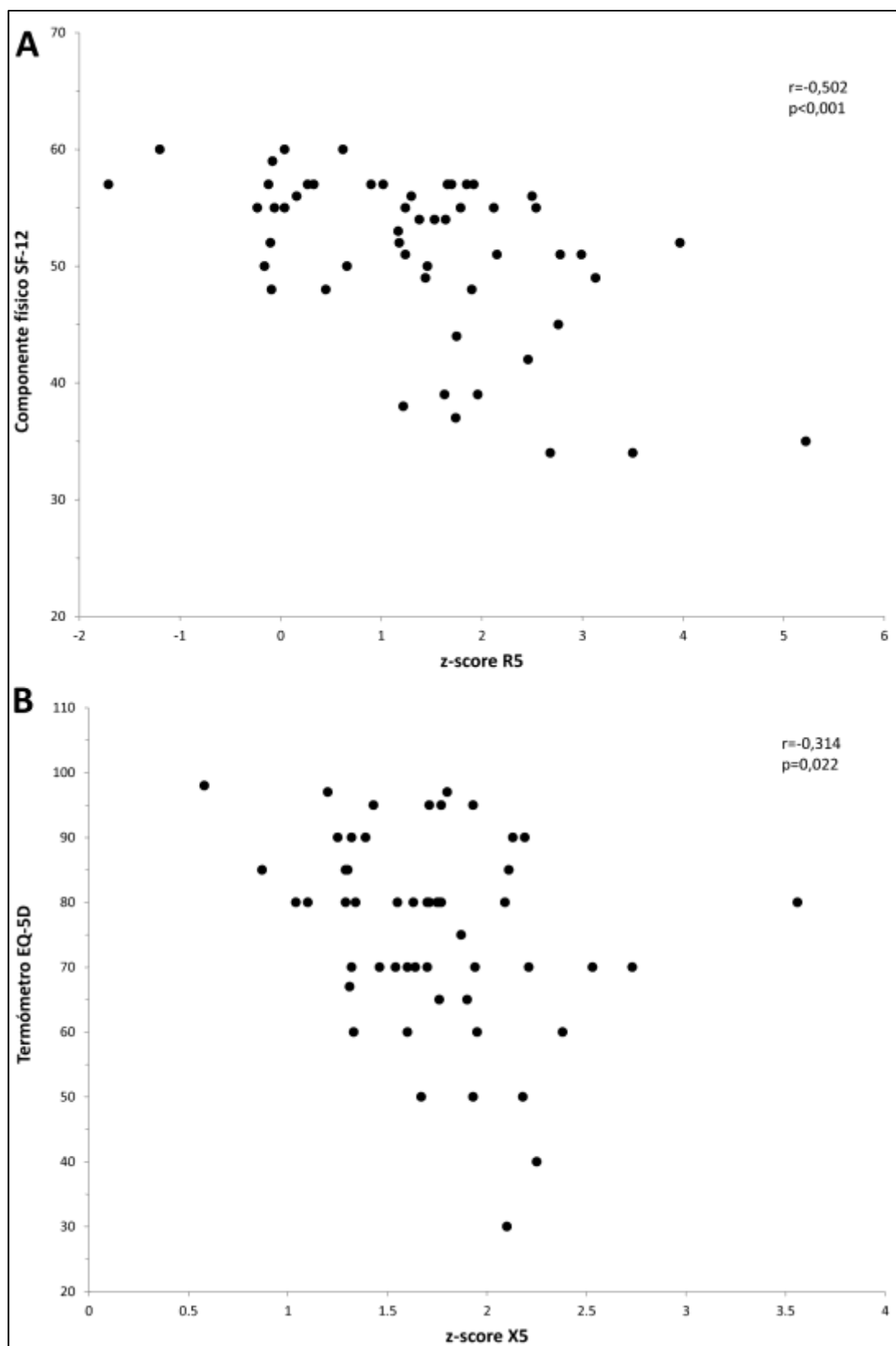
Abreviaturas: FVC=capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>=volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEF<sub>25-75%</sub>=flujo mesoespiratorio forzado; R5=resistencia respiratoria a 5 Hz; R20=resistencia respiratoria a 20 Hz; X5=reactancia capacitativa distal a 5 Hz; AX=índice de área de reactancia de baja frecuencia; MLD=densidad pulmonar media; insp=inspiración; UH=unidades Hounsfield; S2=subrango de atenuación entre -950 a -901 UH; P=percentil

Los modelos de regresión múltiple, únicamente identificaron a R5 y X5 como predictores independientes del componente físico del cuestionario SF-36 y del termómetro EQ-5D, respectivamente (**tabla 25 y figura 22**).

**Tabla 25.** Factores determinantes independientes de la calidad de vida relacionada con la salud en fumadores sin limitación al flujo aéreo

		Coeficientes no estandarizados			Coeficientes estandarizados	Cambio $r^2$	p
		Beta	Error típico	IC95%	Beta		
Componente físico cuestionario SF-36							
	z-score R5	-2.616	0.594	-3.810 a -1.422	-0.520	0.290	<0.001
	Constante	-21.345	36.957	-95.693 a 53.002	-	-	0.566
Termómetro cuestionario EQ-5D							
	z-score X5	-9,559	4,049	-17,687 a -1,430	-0,314	0,099	0,022
	Constante	73,058	2,262	68,517 a 77,599	-	-	<0,001

Abreviaturas: R5=resistencia respiratoria a 5 Hz; X5=reactancia capacitativa a 5 Hz; IC95%=intervalo de confianza al 95%;  $r^2$ =coeficiente de determinación



**Figura 22.** Relación entre los parámetros oscilométricos y la calidad de vida relacionada con la salud en fumadores sin limitación al flujo aéreo. El panel superior (A) muestra la relación entre la resistencia respiratoria a 5 Hz (R5) y el componente físico del cuestionario SF-36, mientras que el panel inferior (B) presenta la relación entre la reactancia capacitativa a 5 Hz (X5) y el termómetro del cuestionario EQ-5D

## **V. DISCUSIÓN**

## **A. DISCUSIÓN DEL MÉTODO**

Consideramos que algunos aspectos metodológicos de nuestro estudio requieren un comentario específico.

### **1. Características de los sujetos del estudio**

Los participantes fueron seleccionados desde la consulta de deshabituación tabáquica y consultas generales del Servicio de Neumología del Hospital Universitario La Paz. A partir de la estimación del tamaño muestral, se determinó el número de sujetos necesario para cada uno de los grupos a analizar, y se obtuvo un total de 20 sujetos sanos, 20 pacientes con EPOC y 53 fumadores sin limitación al flujo aéreo. Por características antropométricas, destacó un predominio de mujeres en los tres grupos, con una edad media en todos ellos de 52 a 55 años.

Si se considera la prevalencia de tabaquismo, España está a la cabeza de Europa en adolescentes y ocupa los primeros puestos del mundo en consumo de tabaco en mujeres (133). Precisamente, que en nuestro trabajo destaque un predominio de mujeres en los tres grupos, parece ser representativo de la población de fumadores actual y futura, donde el consumo de tabaco continua incrementándose en el sexo femenino, probablemente en relación con su acceso al mundo laboral e igualdad con el sexo masculino (6).

En numerosos artículos se expone la posible mayor susceptibilidad a los efectos nocivos del tabaco en las mujeres frente a los hombres (134). Un estudio publicado en 1997, que incluía 13.987 sujetos de dos poblaciones de Dinamarca (135), concluyó que el tabaquismo tenía un mayor impacto sobre el deterioro de la función pulmonar en mujeres que en hombres, resultado similar al publicado en artículos previos (136,137). Foreman, et al. (138) evaluaron los datos de 2.500 personas incluidas en el *Genetic Epidemiology of COPD* (COPDGene) y concluyeron que las mujeres y los afroamericanos resultaban más susceptibles a los efectos nocivos del tabaco debido a que experimentan formas de la enfermedad más graves y de inicio temprano. Todos estos datos permiten concluir, en nuestra opinión, que no hay un sesgo de selección en

nuestra población para desarrollar el objetivo de nuestro estudio y que el predominio de mujeres en los grupos de fumadores probablemente supone un reflejo de la situación epidemiológica que se desarrollará en los próximos años.

## **2. Definición de las características del tabaquismo**

En todos los sujetos fumadores, se efectuó una anamnesis específica de tabaquismo, donde se preguntó por la edad de inicio en el consumo y, sobre todo, la edad en la que el consumo era un hábito rutinario. Hoy por hoy, en todo protocolo clínico de fumadores es necesario conocer el grado de tabaquismo, información aportada por el índice paquetes x año (número de cigarrillos consumidos al día x el número de años que lleva fumando dividido entre 20). Dicho índice informa sobre la probabilidad de éxito de un programa de deshabituación (139) y el riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco.

Aunque fumar cigarrillos es el factor de riesgo más importante para la aparición de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la carga de tabaquismo se mide habitualmente por el índice paquetes x año, pero no se conoce la contribución relativa de la cantidad de cigarrillos fumados al día frente a la duración del tabaquismo en el desarrollo de daño pulmonar estructural, obstrucción al flujo aéreo u otras alteraciones funcionales (140). En diversos trabajos se plantea la contribución relativa de los cigarrillos fumados al día en comparación con la duración del tabaquismo en el desarrollo de la EPOC, siendo este último dato el que parece proporcionar una estimación más precisa de riesgo de EPOC (mayor que el índice paquetes x año) (140). A pesar de ello, consideramos que mantener el cálculo del índice paquetes x año como indicador de la carga tabáquica de los sujetos valorados sigue teniendo implicaciones significativas para poder estimar el riesgo de EPOC a futuro.

Para evaluar la dependencia física de los fumadores, utilizamos el *Fagerström Test for Nicotine Dependence* (FTND). Aunque se sabe que para el análisis de dicha dependencia se dispone de otros instrumentos, como las versiones del FTND para la población adolescente (FTNDa) y para

los usuarios de tabaco sin humo (FTND-ST), el *Hooked Nicotine Checklist* (HONC), la *Cigarette Dependence Scale* (CDS) en su versión de doce (CDS-12) y de cinco preguntas (CDS-5), o el *Nicotine Dependence Syndrome Scale* (NDSS) (141). Sin duda, de todos ellos, el más empleado sigue siendo el FTND, versión actualizada del *Fagerström Tolerance Questionnaire* (FTQ) (142,143). El FTND, mejora las propiedades psicométricas del original y se relaciona mejor con los parámetros bioquímicos. Es un cuestionario breve y sencillo de seis preguntas con respuestas múltiples. La puntuación oscila de 0-10, donde a una puntuación más elevada mayor es el grado de dependencia (144). Se ha traducido a varios idiomas y es manejado en numerosos estudios poblacionales, resultando una buena herramienta para clasificar la dependencia, así como para establecer o modificar pautas terapéuticas. Además, se trata de un cuestionario avalado por su utilidad en muchos trabajos. De hecho, una revisión sistemática de 26 trabajos, que analizó las propiedades psicométricas del FTND, confirmó la fiabilidad del mismo para la evaluación de la dependencia a la nicotina en diferentes poblaciones y contextos (145).

Además de la dependencia física a la nicotina, también es conocido que en el mantenimiento del hábito tabáquico están implicadas otras variables psicológicas, conductuales y sociales que resulta de interés conocer, con objeto de ofrecer a todo fumador que desea dejar de serlo, el apoyo psicológico más adecuado para aumentar sus posibilidades de éxito. Para poder analizar este tipo de dependencia se dispone de distintos cuestionarios, entre los cuales se encuentran el *Glover Nilsson Smoking Behavioral Questionnaire* (GN-SMQ) y el Test de la Unidad del Instituto de Salud Pública de Madrid (UISPM). Probablemente el cuestionario más usado sea el GN-SMQ, que informa sobre el comportamiento del fumador. Aunque Nerin, et al. (146) describen que la elevada dependencia psicológica medida por dicho test podría condicionar peores resultados en el éxito de la deshabituación tabáquica, en trabajos posteriores no aparece una clara correlación con la tasa de éxito o cumplimiento terapéutico (147). Por tanto, aunque no hay una clara evidencia de su rentabilidad en la práctica clínica, si podría tener un interés desde el punto de vista de la investigación.



### 3. Estudio de la función pulmonar

La espirometría es una prueba indiscutible que debe ser realizada a todo paciente que consulta por síntomas respiratorios persistentes. Se trata de un procedimiento sencillo, estandarizado y de aplicación universal, que resulta imprescindible en el estudio de la disnea y en el diagnóstico de trastornos obstructivos.

En nuestro trabajo se efectuó en todos los pacientes con un equipo MasterScope 3.0 (Vyas Healthcare, Hoechst, Alemania), siguiendo las recomendaciones de la ATS/ERS (109). Dicho equipo cumple todas las especificaciones requeridas y, siguiendo las recomendaciones vigentes, se efectuó una calibración diaria a distintos flujos con una jeringa de tres litros. El procedimiento seguido para la espirometría forzada fue el descrito por la normativa SEPAR (110). En nuestra opinión, este procedimiento logra excluir razonablemente un sesgo de resultados de nuestro estudio, factible en caso de que no haber seguido los procedimientos adecuados tanto de calibración como de realización e interpretación de la maniobra de la espirometría.

La limitación al flujo aéreo compatible con EPOC fue definida por la presencia de un cociente  $FEV_1/FVC$  post-broncodilatador menor del límite inferior de la normalidad (112). Dado que la EPOC sigue siendo una enfermedad muy infradiagnosticada y el retraso en su diagnóstico aumenta la morbi-mortalidad de los que la padecen, resulta muy importante usar la espirometría para identificar los casos de enfermedad en fases tempranas. Por ello, se recomienda la realización sistemática de espirometría a personas mayores de 35 años con historia de tabaquismo (>10 paquetes-año) y síntomas respiratorios (109).

Tradicionalmente, la gravedad de la EPOC se ha establecido a partir de una única variable fisiológica, el  $FEV_1$ . Aunque hoy en día se asume que debe concebirse como una enfermedad multidimensional, el  $FEV_1$  sigue siendo la variable de gravedad más importante porque su deterioro muestra una relación directa con la mortalidad (148,149). Por el contrario, su relación

con otros aspectos de la enfermedad como la disnea o la percepción del estado de salud resulta débil (150,151).

En general, los parámetros de función pulmonar muestran una notable variabilidad interindividual y dependen de las características antropométricas de los sujetos de estudio (sexo, raza, edad, talla y peso, principalmente). La interpretación de los resultados de la espirometría se basa en la comparación de lo medido con los valores de referencia teóricos para un sujeto sano con las mismas características antropométricas, siendo ese valor de referencia o teórico, el obtenido a partir de unas ecuaciones de predicción (111,148-151). Hasta el año 2000, las guías internacionales de la EPOC recomendaban diferentes umbrales espirométricos para definir la EPOC según el sexo (152), proponiendo un punto de corte del 88% predicho en hombres y del 89% en mujeres (153). Actualmente, se ha prescindido de esta diferenciación mediante el uso del límite inferior de la normalidad (LIN) (153).

La *Global Lung Function Initiative* (GLI) publicó en 2012 unas ecuaciones de valores de referencia aplicables a nivel mundial, para cualquier sexo, grupo étnico y para un intervalo de edad de 3 a 95 años (110). De esta manera se ha conseguido uniformidad a la hora de evaluar los resultados espirométricos, además de intentar unificar la expresión de los resultados (154). Por todo ello hemos empleado los valores de referencia GLI.

Desde hace algunos años, se propone caracterizar a los pacientes con EPOC según variantes o fenotipos clínicos de la enfermedad, entendiendo por estos “aquellos atributos de la enfermedad que, solos o combinados, describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación con parámetros que tienen significado clínico (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad o muerte)” (155). Esta caracterización pretende clasificar a los pacientes en subgrupos con un valor pronóstico diferenciado y de esta manera intentar un enfoque personalizado de cada paciente, para proporcionarle un mejor tratamiento. El grupo de pacientes con EPOC reclutados en nuestro estudio tenía una limitación al flujo aéreo moderada-grave y, en ellos, predominaba el fenotipo no exacerbador, tanto en el

subtipo de enfisema como de bronquitis crónica. Además, se llevó a cabo una valoración de función pulmonar más amplia con determinación de volúmenes pulmonares, capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) y prueba de la caminata de los 6 minutos.

#### **4. Análisis de la calidad de vida relacionada con la salud**

La relevancia clínica de la calidad de vida viene motivada por el interés del paciente, no sólo en vivir más, sino de hacerlo en las mejores condiciones posibles. En nuestra sociedad está totalmente introducido el concepto de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) como una aproximación multidimensional que aborda todos los aspectos de cada individuo y que consigue conocer y tratar mejor a los enfermos (112). Los cuestionarios de calidad de vida manejados para cuantificar esa percepción de salud pueden ser genéricos o específicos. Los primeros están diseñados para poder ser utilizados en pacientes con diferentes enfermedades, logran comparaciones entre grupos de pacientes con distintos trastornos y facilitan la detección de efectos inesperados. Por otro lado, los cuestionarios específicos cuentan con una menor capacidad para detectar cambios de forma global, si bien resultan más sensibles en la detección de cambios o posibles efectos de una intervención terapéutica en la enfermedad para la que han sido diseñados.

Puesto que sólo uno de los tres grupos de nuestro estudio tenía EPOC, optamos por utilizar en la totalidad de los sujetos incluidos dos cuestionarios de salud genéricos, el SF-36 y el EuroQol, ambos autoadministrados.

El cuestionario de salud SF-36, consta de 36 preguntas que cubren ocho dimensiones del estado de salud: función física, función social, limitaciones del rol, problemas físicos, problemas emocionales, bienestar o salud mental, vitalidad, dolor, evaluación general de la salud y percepción de la salud general. Además, proporciona dos puntuaciones resumen, una para la salud física y otra para la salud mental (113). Se dispone de formas reducidas del SF-36, como el cuestionario SF-12 e incluso el SF-8, aunque no superan su capacidad discriminativa. Es

importante resaltar que dicho cuestionario tiene alguna limitación ya que no recoge algunos aspectos relevantes relacionados con la salud como los trastornos del sueño, la función cognitiva, familiar o sexual, o cuando un paciente sufre una enfermedad o efecto secundario ante un determinado tratamiento.

El cuestionario de salud EuroQol tiene la ventaja de resultar más corto y sencillo de rellenar, requiriendo aproximadamente un tiempo de autoadministración de 2 a 3 minutos. Probablemente, esta sencillez en su elaboración y manejo hace que la cantidad y calidad de los datos que proporciona resulta muy relevante, generando un escaso número de respuestas perdidas o equivocadas. Al usarlo, el propio individuo valora su estado de salud inicialmente por niveles de gravedad de distintas dimensiones (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) y luego de forma global, mediante una escala visual analógica (EVA) que va desde 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable). En ella, el individuo debe marcar el punto en la línea vertical que mejor refleje la valoración de su estado de salud global (113). Un aspecto adicional que refuerza el empleo de este cuestionario es que, además de la medición de la salud en dimensiones físicas, psicológicas y sociales, resulta útil para los análisis de costes-beneficios sanitarios (156).

## 5. Evaluación específica de la pequeña vía aérea

Dado que constituye el principal parámetro a evaluar en nuestro proyecto, para el análisis de la función de la pequeña vía aérea se utilizaron pruebas de imagen y de función pulmonar.

### 5.1 Pruebas de imagen

Desde la introducción de la TC para uso clínico en los años setenta del siglo XX, su empleo en la valoración de las enfermedades pulmonares ha suscitado gran interés, inicialmente de manera cualitativa y, con la evolución tecnológica, mediante métodos de análisis cuantitativo semiautomáticos (157).

Gracias a estos avances, la TC consigue imágenes del parénquima pulmonar y las vías respiratorias, similares a las mostradas en una pieza de anatomía patológica. Entre los equipos disponibles, están los equipos de tomografía computerizada multidetector (TCMD), que obtienen cortes más finos, y *softwares* de reconstrucción avanzados, capaces de reproducir la estructura bronquial en tres dimensiones, mostrando el patrón de ramificación desde la tráquea hasta los bronquios de quinta o sexta generación. Estas imágenes se pueden emplear para cuantificar las dimensiones de las vías respiratorias, lo que proporciona información sobre el grado de inflamación de su pared o el remodelado bronquial.

Las mediciones de las vías respiratorias mediante TC se realizaban trazando manualmente el contorno de la vía aérea. Este proceso era muy laborioso y susceptible a errores inter e intraobservador (158). Actualmente, se dispone de *softwares* en el mercado que facilitan los análisis y logran reconstruir las vías respiratorias de una manera semiautomática, proporcionando un conjunto de datos volumétricos que facilitan la cuantificación del diámetro luminal y el grosor de la pared desde la tráquea hasta bronquios segmentarios de quinta o sexta generación. Con estos programas, es posible calcular las dimensiones de las vías respiratorias, incluyendo la totalidad del árbol bronquial, el área correspondiente a la luz bronquial, el grosor de la pared y el porcentaje del área total con respecto a la pared bronquial.

Uno de los primeros trabajos en los que se cuantificaban las dimensiones de las vías respiratorias, llevado a cabo por el grupo de Nakano (159), demostró que el porcentaje correspondiente al área de la pared bronquial (WA%) se correlacionaba con los volúmenes pulmonares dinámicos ( $FEV_1$  y FVC), así como con el grado de atrapamiento aéreo (cociente RV/TLC), pero no con la capacidad de difusión pulmonar. Desde entonces, las investigaciones en esta línea han demostrado que la medida de la pared de las vías respiratorias se correlaciona con los hallazgos histológicos (160), con la frecuencia de exacerbaciones (161), con disnea (162) y con una mejor respuesta a broncodilatadores (163).

Aunque resulta interesante la información proporcionada por las medidas del grosor de la pared bronquial, su análisis queda limitado a bronquios segmentarios o subsegmentarios, por lo que no resulta posible aplicarlo a bronquiolos de menos de 2 mm de diámetro, que son los que realmente constituyen la pequeña vía aérea. Por tanto, en sentido estricto, no constituye un sistema adecuado para la valoración de la pequeña vía aérea. Aunque nuestro grupo de investigación utiliza esta aproximación para la evaluación de pacientes con EPOC, estas limitaciones han llevado a no aplicarlo en el actual protocolo.

La aproximación elegida en este proyecto de investigación consistió en evaluar de forma indirecta la pequeña vía aérea a través de los cambios en las densidades de atenuación del parénquima pulmonar entre inspiración y espiración máximas, medidas mediante tomografía computarizada de tórax de alta resolución (TCAR) volumétrica. La diferencia entre una TC convencional y una TCAR radica en el grosor de corte y en el algoritmo de reconstrucción de las imágenes, siendo en la TC convencional un grosor de corte de 8 a 10 mm y en la TCAR de 1-2 mm, lo que significa una mayor precisión y un mayor detalle anatómico (88). Por dicho motivo, es la técnica de elección para el estudio de las enfermedades difusas, del enfisema pulmonar y de la afectación de la pequeña vía aérea (95). Los cortes complementarios en espiración (estudio dinámico), logra identificar cambios en la atenuación pulmonar, lo que sugiere atrapamiento aéreo. Su detección es un dato indirecto de enfermedad pulmonar

obstructiva incipiente y, en concreto, de enfermedades respiratorias con afectación de la pequeña vía aérea (95).

Para la evaluación cuantitativa del parénquima pulmonar, se suele usar de forma convencional la densidad pulmonar media (MLD), a partir de la que se puede estimar, de una manera grosera, la afectación parenquimatosa. Müller, et al. (164) fueron los primeros en describir y validar, comparando con la anatomía patológica, el método de análisis de densidades demostrando que la cantidad de píxeles por debajo de un determinado umbral de atenuación (inicialmente, -910 UH) se correlacionaba con la extensión del enfisema en las muestras histológicas. Aunque trabajos recientes, con equipos multidetector, han descrito una mejor correlación cuando el umbral se establece entre -960 y -970 UH (165), la mayoría de autores manejan actualmente un punto de corte de -950 UH (166,167).

Pese a su indudable interés, no puede dejar de considerarse el riesgo de radiación asociado a los estudios de imagen. Por todos es conocido que la TC es la mayor fuente de exposición a radiación médica de la población general (168) y, por ello, se la estima un potencial factor de riesgo de cáncer (169). No obstante, en la mayoría de casos, el riesgo de desarrollar un tumor maligno asociado a este tipo de radiación es bajo y aceptable, siendo mayor el beneficio clínico (170). Además, los equipos más modernos consiguen imágenes con menores tiempos de exposición y una menor dosis de radiación, por lo que aunque suponen una exposición a un grado de radiación mínima pero superior a la de los estudios de función pulmonar, la relación riesgo-beneficio es muy baja para el paciente.

Otro aspecto a destacar del protocolo radiológico de este proyecto, es que no se precisó contraste oral o intravenoso, lo que supuso evitar problemas de alergia que podrían haber ocasionado la pérdida de algunos sujetos.

Otras pruebas de imagen también se proponen para la aproximación a la función de la pequeña vía aérea. La resonancia magnética (RM), una técnica basada en la emisión de señales de radiofrecuencia, proporciona imágenes del parénquima pulmonar de poca calidad, por lo que no

se considera su aplicación para este cometido. Por el contrario, la RM utilizando gases hiperpolarizados (He) y otros que no requieran hiperpolarización (Xe) logra visualizar y cuantificar la ventilación. Para el estudio del espacio aéreo, se administra un gas trazador inspirado seguido de la adquisición de imágenes durante una apnea posterior. El helio es y ha sido el gas más manejado en investigación, con el inconveniente de su complejidad técnica y elevado coste (171). La RM con gases magnéticos también permite obtener una imagen anatómica convencional o diferentes aproximaciones a imágenes funcionales pulmonares que pueden usarse para la evaluación de la fisiopatología pulmonar (172).

En la tomografía por emisión de positrones (PET) se maneja como trazador un isótopo radioactivo de corta duración, que se inyecta a través de una molécula metabólicamente activa (un tipo de glucosa), que emite un positrón durante su desintegración radiactiva. El radioisótopo más comúnmente utilizado en la PET es el  $^{18}\text{F}$ . Este isótopo se une a fluorodeoxiglucosa (FDG, análogo de la glucosa) para formar el radiotrazador  $^{18}\text{F}$ -FDG, que es absorbido por cualquier tejido metabólicamente activo. En pacientes con EPOC y con déficit de alfa-1 antitripsina, la  $^{18}\text{F}$ -FDG se ha usado para demostrar un aumento en la inflamación pulmonar mediada por neutrófilos con respecto a sujetos control (173). Si bien esta técnica proporciona una idea acerca de la fisiopatología de la EPOC, con la ventaja de que se trata de una medición no invasiva realizada *in vivo*, no resulta tan clara su eficacia para la evaluación de fumadores con afectación de la pequeña vía aérea que todavía no han desarrollado un daño estructural del parénquima pulmonar.

Otra prueba de imagen alternativa para valorar la distribución espacial de la afectación pulmonar es la tomografía computarizada por emisión de un único fotón (SPECT), técnica similar a la gammagrafía de perfusión que consigue imágenes tridimensionales de perfusión, aunque se trata de un procedimiento costoso y poco accesible. Por último, los nuevos equipos de TC de doble fuente logra la evaluación estática y dinámica de la ventilación regional con la adquisición simultánea de imágenes anatómicas y funcionales (174), que ha demostrado su rentabilidad para cuantificar de forma fiable tanto el enfisema como la enfermedad de las vías



respiratorias (175). Sin embargo, esta tecnología no está disponible en la mayoría de los centros. De hecho, las principales limitaciones de muchos de estos procedimientos de imagen radican en su falta de implantación en la práctica clínica habitual, sus elevados costes y que algunos de ellos todavía se encuentran en una fase de incipiente desarrollo técnico.

## 5.2. Función pulmonar

En nuestro proyecto hemos manejado los dos procedimientos funcionales más específicos para evaluar la pequeña vía aérea en la práctica clínica convencional, los modelos bicompartimentales de óxido nítrico exhalado y la oscilación forzada.

### 5.2.1. Óxido nítrico exhalado

En las últimas décadas, el óxido nítrico (NO) ha pasado a convertirse en un gas de una enorme importancia clínica, puesto que participa en la modulación de la función pulmonar y en la fisiopatología de múltiples enfermedades respiratorias y cardiovasculares (176). El NO es un gas altamente lipofílico que se difunde rápidamente a favor de gradiente, lo que junto a su corta vida media (1 a 5 segundos), le permite actuar como mediador en diversos sistemas intracelulares y de transducción de señales. El origen del NO en aire exhalado proviene principalmente de los senos paranasales y de otras zonas de vías aéreas superiores, de las paredes de las vías aéreas (donde difunde por diferencia de concentración) y del alveolo. Estos dos últimos compartimentos constituyen la denominada fracción exhalada de NO (FENO).

La forma en la que el componente alveolar y el componente bronquial contribuyen a la FENO se explica a través de un modelo bicompartimental (81). Según esta aproximación, se podría considerar que el pulmón está formado por dos componentes unidos entre sí: el alveolo y la vía aérea. Durante la espiración, el aire proveniente de los alveolos es impulsado a lo largo de la vía aérea, enriqueciéndose en NO durante su paso por la misma, puesto que, según la ley de Fick,

“en cada punto de la vía aérea la liberación de NO es proporcional a la diferencia de concentración del gas entre la pared y la luz bronquial” (177). Por tanto, el valor final de NO exhalado, viene determinado por la concentración del mismo a nivel alveolar y por su transporte longitudinal más la difusión lateral de NO a lo largo del tubo bronquial completo, donde el flujo espiratorio tiene una importancia significativa en la determinación final, pues se sabe que a flujos espiratorios altos la concentración de NO que difunde hacia la columna de aire disminuye, mientras que a flujos bajos ocurre lo contrario.

Uno de los principales inconvenientes en la medición de la FENO es la limitada estandarización de la prueba. En 1997, la *European Respiratory Society* (ERS) (178) y dos años más tarde, la *American Thoracic Society* (ATS) (179), intentaron unificar el procedimiento y los criterios técnicos para la detección del NO exhalado. Pese a ello, se mantenían claras e importantes discrepancias. Una de las más destacadas radicaba en que la ERS recomendaba un flujo espiratorio de 10-15 l/min durante la maniobra, mientras que la ATS un flujo de 45-50 ml/s. Dado que la FENO tiene una fuerte dependencia del flujo espiratorio con el que se determinan (180), resulta muy difícil comparar los resultados obtenidos entre los distintos autores. Debido a estas divergencias, ambas sociedades (ATS/ERS) publicaron un documento conjunto en 2005 para alcanzar una estandarización consensuada del procedimiento (127). Además, resulta crítico asegurar que el valor determinado de la FENO no está contaminado por el NO nasal ni el ambiental (180,181). El primer aspecto ha sido resuelto en gran medida por la introducción de una resistencia espiratoria que origina una presión en boca entre 5 y 20 cmH<sub>2</sub>O, induciendo una elevación del paladar blando y, por tanto, un cierre de la comunicación nasofaríngea (180). El control de la contaminación ambiental es más complejo y dependiente del equipo utilizado, puesto que muchos medidores portátiles carecen de capacidad alguna para reducir la inhalación de NO ambiental. Para evitar este último problema, en nuestro estudio hemos usado un analizador de quimioluminiscencia que consigue una inspiración de aire sintético antes de la determinación del NO exhalado, por lo que se controla en gran medida el efecto de la contaminación ambiental.

A lo largo de los últimos años, múltiples trabajos han propuesto diferentes valores de referencia para la FENO (182-184), con importantes diferencias metodológicas entre ellos. En la última guía de práctica clínica de la ATS (185) se propone identificar puntos de corte clínicamente significativos e interpretar los valores de FENO de cada individuo en función del contexto en el que ha sido medido, considerando valores de FENO bajos los menores de 25 ppb en adultos y de 20 ppb en niños, mientras que valores superiores a 50 ppb en adultos y a 35 ppb en niños serían considerados elevados. Los valores de FENO intermedios han de ser interpretados con cautela en función del contexto clínico del paciente.

Según las recomendaciones vigentes, el valor de FENO fue establecido como la media de tres maniobras repetibles (coeficiente de variación < 5%) con un flujo espiratorio de 50 ml/seg (127). Además, se practicaron tres determinaciones repetibles de la concentración de óxido nítrico exhalado (CENO) y del flujo máximo de NO ( $V'NO$ ) para flujos espiratorios de 30, 150 y 300 ml/seg, mediante una secuencia aleatoria. A partir de las medidas de CENO y  $V'NO$  a los distintos flujos espiratorios (VE), se calcularon los parámetros de los dos compartimentos respiratorios según el modelo no lineal de Högman (128-132), que logra determinar la concentración alveolar de óxido nítrico (CANO), la capacidad de difusión de óxido nítrico en las vías aéreas (DawNO), la concentración de óxido nítrico en las vías aéreas (CawNO) y el flujo de óxido nítrico a través de la pared de las vías aéreas (JawNO).

Otro de los problemas que plantea la evaluación del óxido nítrico exhalado es la influencia de distintos factores sobre su determinación. Mientras que en los adultos no parece detectarse una relación consistente con la edad, en niños se ha comprobado que a mayor edad se origina un incremento del NO exhalado (181). Con respecto al sexo, se han publicado algunos resultados contradictorios (181). Las maniobras respiratorias y, en concreto, la espirometría han demostrado reducir transitoriamente los niveles de FENO (186), recomendándose por ello que la medición del NO exhalado se efectúe antes de cualquier otra prueba de función pulmonar, recomendación que también seguimos en éste estudio. Por último, resulta conocido que el tabaquismo activo reduce los niveles de NO exhalado (187). Aunque recomendamos a los

fumadores no consumir tabaco al menos una hora antes de los estudios de función pulmonar, este aspecto será un importante elemento a tener en cuenta en la interpretación de nuestros resultados.

### **5.2.2. Oscilometría forzada**

Para evaluar directamente la pequeña vía aérea, también recurrimos a la oscilometría forzada u oscilometría de impulsos (IOS), por tratarse de un procedimiento ampliamente sistematizado, que requiere escasa colaboración y demuestra un patrón de afectación característico de la disfunción de la pequeña vía aérea (DPV) (72-124).

La oscilometría forzada fue desarrollada inicialmente por DuBois, et al. (188) en 1956, quienes describieron la respuesta del sistema respiratorio a la aplicación de unas ondas de presión sinusoidales a distintas frecuencias. Desde entonces, se han desarrollado diferentes variantes de la técnica en términos de configuración de la medida, frecuencia de oscilación y principios de evaluación. En 2003, se publicó la primera estandarización del procedimiento por un grupo de trabajo de la ERS (124), extendiéndose su uso a preescolares en 2007. La oscilometría de impulsos (IOS) es una modificación de la oscilometría forzada, que proporciona unos valores similares, aunque no completamente idénticos.

Durante la respiración a volumen corriente contra las ondas de presión generadas por un amplificador, la IOS mide la **impedancia respiratoria**, es decir, la oposición del sistema respiratorio al paso del aire. La impedancia es la suma de la resistencia más la reactancia, donde la resistencia viene determinada por el calibre de las vías aéreas, mientras que la reactancia depende de las fuerzas elásticas e inerciales de las vías aéreas, tejido pulmonar y caja torácica (189).

La **resistencia del sistema respiratorio** medida con la IOS corresponde a la suma de la resistencia de las vías aéreas (que se determina habitualmente mediante pletismografía), la

resistencia del tejido pulmonar y la resistencia de la caja torácica. Durante la prueba, se registran las resistencias a baja (5 Hz) y alta frecuencia (20 Hz) (R5 y R20, respectivamente), que proporcionan información sobre el componente central y periférico de las vías aéreas. R20 depende fundamentalmente de las vías aéreas más centrales, por lo que también se denomina resistencia central (Rc), mientras que las oscilaciones de baja frecuencia (5Hz) se transmiten de forma más extensa a lo largo de las vías aéreas, por lo cual la resistencia que se opone a ella (R5) representaría la resistencia total. En consecuencia, la diferencia entre R5 y R20 representa la resistencia de las vías aéreas periféricas (Rp). En un sujeto normal, no hay diferencias entre R5 y R20, es decir, no existe dependencia de frecuencia de la resistencia. Por el contrario, la identificación de dependencia de frecuencia de la resistencia, es decir que R5 sea mayor que R20, pone de manifiesto una obstrucción de la pequeña vía aérea.

La **reactancia respiratoria** (X) traduce las propiedades elásticas de los pulmones. Teniendo en cuenta que las propiedades elásticas de las porciones más periféricas del pulmón son consideradas en términos de capacidad para almacenar energía, la reactancia respiratoria a 5Hz (X5) depende de la elasticidad del tórax y pulmones, de las dimensiones de las vías aéreas ventiladas, del grado de obstrucción de las vías aéreas periféricas y de la edad del paciente. En trastornos que afectan a la resistencia u ocasionan rigidez pulmonar, la reactancia empeora mostrándose en el registro como más negativa.

Otros parámetros que aporta esta prueba son el **área de reactancia** (AX), que corresponde a la superficie comprendida entre las curvas de resistencia y reactancia con sus respectivos ejes de abscisas, y la **frecuencia de resonancia** (Fres), o frecuencia a la que la reactancia es cero. Ambas variables tienden a aumentar cuando aparece una alteración de las vías aéreas y disminuyen en respuesta a fármacos broncodilatadores. Como ya se ha mencionado, la valoración conjunta de todos estos parámetros distingue entre sujetos normales o aquellos con afectación de la vía aérea, central o periférica.

Se dispone de valores de referencia para la oscilación forzada y la IOS, tanto en niños (75,190,191-194) como en adultos (195-198). En general, con el incremento de la talla y la

edad, disminuye la resistencia, mientras que la reactancia se hace menos negativa y, por tanto, disminuye la frecuencia de resonancia. No se han descrito diferencias significativas en relación con el sexo de los sujetos. La interpretación de los valores alcanzados, debe tener en cuenta la variabilidad obtenida en sujetos sanos en cada una de las frecuencias exploradas (199). Por tanto, no se puede establecer un punto de corte fijo para la interpretación de la IOS, sino que será necesario calcularlo en función de las características de cada sujeto. Por este motivo, en nuestro trabajo empleamos como parámetro para definir una alteración de las determinaciones su límite superior de la normalidad calculado a partir de las ecuaciones de referencia de Oostveen, específicas para población europea (126).

Aunque la IOS se ha manejado preferentemente en niños, debido a la posibilidad de lograr mediciones con mínima colaboración del paciente, también se ha empleado para la evaluación funcional de adultos. Artículos recientes han demostrado que la IOS tiene mayor sensibilidad que la espirometría en la detección de alteraciones precoces relacionadas con el tabaquismo, aún cuando sean potencialmente reversibles, lo que supone una importante ventaja potencial para la prevención de la EPOC (200). Como cabe esperar, los pacientes con EPOC muestran valores de IOS diferentes a los sujetos sanos. Sin embargo, el estudio ECLIPSE puso de manifiesto que la oscilometría de impulsos tenía una utilidad limitada para establecer la gravedad de la enfermedad, pues aunque la impedancia del sistema respiratorio era mayor que la de sujetos control, sus intervalos de confianza resultaron muy amplios (201). Por tanto, parece más eficaz en la evaluación de fases precoces de la enfermedad, que en la clasificación de gravedad de la enfermedad ya establecida o en el control de su progresión.

Lo que a fecha de hoy parece indiscutible es la sensibilidad de la IOS para discriminar a sujetos sanos de sujetos con síntomas respiratorios (202), lo que unido a la sencillez de su determinación, hace de ella una técnica diagnóstica atractiva para evaluaciones epidemiológicas y de campo ante exposición al humo del tabaco o a cualquier otro agente nocivo. Quizá el ejemplo más paradigmático radica en su aplicación en el seguimiento de la cohorte de bomberos supervivientes del ataque terrorista contra el *World Trade Center*, en los que se ha identificado

disfunción de las pequeñas vías aéreas en individuos asintomáticos y con una espirometría normal (203).

Es por todo ello, por lo que pese a sus limitaciones, decidimos su uso para evaluar la disfunción de la pequeña vía aérea en nuestra muestra, ya que los resultados obtenidos tienen un papel relevante en la valoración de dicha alteración.

## **6. Fortalezas y limitaciones**

Por todo lo expuesto con anterioridad podemos destacar que consideramos que la muestra de sujetos de nuestro proyecto fue bien seleccionada, sin sesgos *a priori*, y probablemente representativa de los pacientes atendidos en una consulta de deshabituación tabáquica. A diferencia de otros trabajos, hemos incluido un elevado número de mujeres y de sujetos en la edad media de la vida, por lo que se dispone de una muestra más representativa de la población fumadora actual.

A todos los pacientes se les evaluó la salud a partir de dos cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud validados, contrastados y con resultados concordantes. Además, a todos los sujetos se les valoró de forma integrada la pequeña vía aérea, incluyendo tanto pruebas de imagen como de función pulmonar, que han demostrado su rentabilidad en numerosas publicaciones previas.

Sin embargo, también somos conscientes de las limitaciones de nuestro estudio. En primer lugar, se trata de un proyecto de carácter unicéntrico y con un discreto tamaño muestral, aunque suficiente para detectar el efecto explorado en los distintos grupos estudiados. En segundo termino, es un diseño transversal, por lo que no es posible demostrar una asociación de causalidad ni establecer inferencias pronósticas, pero consideramos que este análisis resulta necesario como paso previo al diseño de trabajos longitudinales en un futuro próximo. Por último, no hemos planteado el análisis de biomarcadores de inflamación o estrés oxidativo de

las pequeñas vías aéreas, puesto que el objetivo propuesto era evaluar el impacto clínico de esta disfunción y no explorar sus potenciales vías patogénicas.



## **B. DISCUSION DE LOS RESULTADOS**

En respuesta a los objetivos planteados, nuestra investigación proporciona diversos resultados que a continuación comentamos de forma más detallada.

### **1. Identificación de alteraciones subclínicas en fumadores sin limitación al flujo aéreo**

Nuestros resultados muestran que los fumadores sin limitación al flujo aéreo presentan algunas diferencias con respecto a los no fumadores. Las únicas detectadas en los parámetros espirométricos correspondieron a la capacidad vital forzada y al FEV<sub>1</sub>, que resultaron menores en los fumadores que en los no fumadores, aunque sin alcanzar un rango clínicamente relevante (**tabla 7**). Curiosamente, no hemos identificado diferencias en los flujos espiratorios instantáneos ni en los flujos mesoespiratorios, quizá como consecuencia de su elevada variabilidad, lo que supone una reconocida limitación para detectar cambios en individuos aislados o pequeños grupos de pacientes. Con respecto a la oscilometría de impulsos, los fumadores sin limitación al flujo presentaban una mayor resistencia respiratoria a 5 Hz, dependencia de frecuencia de las resistencias, una reactancia capacitativa distal más elevada y, por tanto, valores más elevados del índice de reactancia de baja frecuencia y de la frecuencia de resonancia con respecto a los no fumadores (**tabla 9**). Este hallazgo pone de manifiesto las alteraciones tanto en la resistencia como en la capacitancia pulmonar, lo que sugiere afectación de las pequeñas vías aéreas. La detección de un aumento de R5 sin cambios en R20 indica que resistencias con elevada frecuencia de vibración no se ven incrementadas. Por tanto, se confirma que el problema desencadenado inicialmente por la exposición tabáquica no se localiza en las vías aéreas de gran calibre, sino en las más pequeñas, que si experimentan un incremento de las resistencias a baja vibración.

Con respecto al estudio de imagen, la valoración morfológica del parénquima pulmonar mostró pequeñas diferencias entre fumadores sin limitación al flujo aéreo y los no fumadores. Como se muestra en la **tabla 10**, los fumadores presentaban tenían una menor densidad pulmonar media

en inspiración, un mayor volumen pulmonar con atenuación entre -950 a -901 UH en inspiración y menores umbrales para los percentiles 15 y 30 en espiración, con respecto a los no fumadores. La ausencia de afectación de la densidad pulmonar media en espiración, como se observa en el grupo de los no fumadores, probablemente refleje el escaso desarrollo de atrapamiento aéreo en estos sujetos. En este sentido, se puede considerar que el daño pulmonar originado por el tabaco, se inicia en los alveolos y pequeñas vías aéreas para generar en estadios más avanzados atrapamiento aéreo y limitación al flujo aéreo que todavía no se detecta en nuestros pacientes.

El hallazgo de una lesión inicial de las pequeñas vías, que precede a los cambios del parénquima pulmonar, resulta concordante con un trabajo previo de McDonough, et al. (102), en el que se evaluó la relación entre afectación de la pequeña vía y enfisema en pacientes con EPOC. Para ello, compararon las vías aéreas de entre 2 y 2,5 mm de diámetro en 78 pacientes con diferentes grados de EPOC con las de donantes sanos. Mediante análisis histológicos, tomografía computarizada multidetector y microTC, determinaron la extensión del enfisema, el número de bronquiolos terminales por mililitro de volumen pulmonar y los diámetros mínimos y sección transversal de los bronquiolos terminales. En los pacientes con EPOC apreciaron una reducción del número de pequeñas vías aéreas, siendo más llamativa en los más graves. En los pacientes con una limitación al flujo aéreo muy grave se observó una reducción del 81-99,7% en la sección transversal total de los bronquiolos terminales y del 72-89% en el número de bronquiolos terminales. Como consecuencia de estos hallazgos, propusieron que el comienzo del enfisema pulmonar podría explicarse a partir del estrechamiento y desaparición del número de pequeñas vías aéreas con el consiguiente aumento de las resistencias periféricas.

En relación a la percepción de la calidad de vida relacionada con la salud, aparecen diferencias entre los tres grupos a estudio como ya se comentó con anterioridad, pero lo más destacado es la afectación de la calidad de vida en los fumadores sin limitación al flujo aéreo con respecto a los no fumadores. En la **tabla 13**, se puede comprobar que todos los dominios de dos cuestionarios empleados tienen menores puntuaciones en los fumadores sin limitación al flujo aéreo que en

los controles no fumadores, tanto de forma global (termómetro y escalas del EQ-5D) como en los componentes físicos y mental del SF-36 y en la práctica totalidad de sus dominios, incluyendo aspectos tan relevantes como la función física, salud general, vitalidad, funcionamiento social, rol emocional o salud mental, lo que supone una clara demostración de un deterioro de su calidad de vida percibida.

Resulta conocido que el tabaquismo activo es la principal causa de pérdida acelerada de la función pulmonar y, en última instancia, del desarrollo de EPOC. En 1990, Lange y Groth (204) describieron prospectivamente el deterioro de la función pulmonar durante cinco años en 4.372 fumadores y en 3.753 no fumadores, evaluando la influencia del tipo de tabaco y de si inhalaban o no el humo generado. Demostraron que la caída del FEV<sub>1</sub> fue mayor entre los fumadores que inhalaban el humo del tabaco, con respecto a los sujetos no fumadores. Sin embargo, no detectaron diferencias en la caída del FEV<sub>1</sub> entre fumadores de cigarrillos con filtro y fumadores de puros. Entre los fumadores de pipa, aquellos en que inhalaban el humo se apreció una caída del FEV<sub>1</sub> ligeramente superior a la experimentada por los sujetos que inhalaban el humo de cigarrillos, mientras que los fumadores de pipa que no inhalaban el humo experimentaban una caída del FEV<sub>1</sub> similar a los no fumadores (204).

A su vez, se ha descrito que los fumadores de cigarrillos tienen mayor prevalencia de síntomas respiratorios y de alteraciones en la función pulmonar con respecto a los no fumadores, al igual que mayores tasas de deterioro anual del FEV<sub>1</sub> y de mortalidad (205), por lo que GOLD recomienda la búsqueda activa de casos potenciales de EPOC entre los fumadores con síntomas (206,207). Aun así, existen fumadores sin limitación al flujo aéreo que experimentan síntomas respiratorios tales como tos, expectoración y disnea, a los que la iniciativa GOLD propuso en 2001 denominar grupo 0 ó “de riesgo” para desarrollar una EPOC en el futuro (208). Sin embargo, Vetsbo y Lange (209) no confirmaron el significado pronóstico de este grupo en la cohorte del estudio de *Copenhagen City Heart*. A partir de una muestra poblacional de 13.108 sujetos, repitieron la espirometría a los 5 y 15 años a aquellos enfermos que habían sido clasificados como GOLD 0, comprobando que estos pacientes no tenían un mayor riesgo de

desarrollar EPOC que el grupo control. Por dicho motivo, en la siguiente actualización de la normativa GOLD se retiró el grupo 0 y se dejó de prestar atención a los fumadores sintomáticos sin limitación al flujo aéreo.

Sin embargo, distintas cohortes recientes han vuelto a poner el foco de atención en el concepto de sujetos de riesgo, aunque con notables variaciones en la terminología y en los criterios de definición. En 2015, Regan y Lynch (210) utilizaron la cohorte de pacientes del estudio COPDGene para comparar a 4.388 sujetos fumadores clasificados como GOLD 0 con 794 pacientes con EPOC GOLD 1 y con un grupo de 108 sujetos nunca fumadores. Todos ellos fueron sometidos a espirometría, tomografía computarizada, caminata de los 6 minutos y distintos cuestionarios de calidad de vida. El 54,1% de los sujetos GOLD 0 tenían una o más limitaciones respiratorias, peor calidad de vida y menor distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos. Además, el 42,3% de los sujetos GOLD 0 también mostraba enfisema y engrosamiento de la pared de las vías aéreas (211). En su conjunto, estos hallazgos sugerían que el efecto pulmonar del tabaquismo crónico puede estar sustancialmente infraestimado con el uso exclusivo de una espirometría.

En 2016, Woodruff, et al. (212) analizaron la importancia clínica de los síntomas respiratorios en fumadores sin limitación al flujo aéreo. Para ello, llevaron a cabo un trabajo observacional que incluyó a 2.736 fumadores o exfumadores y a un grupo control de 199 no fumadores. A su vez, los fumadores y exfumadores fueron subclasificados como sintomáticos o asintomáticos según que la puntuación global del CAT (*COPD Assessment Test*) fuese o no mayor de 10 (212). Evaluaron si el grupo de fumadores o exfumadores sin limitación al flujo aéreo sintomáticos, que suponía aproximadamente el 50% de estos sujetos, tenía más riesgo de exacerbaciones que los asintomáticos y si aparecían diferencias entre ambos grupos en la función pulmonar, tolerancia al ejercicio o en la TCAR torácica. Con respecto al grupo de fumadores o exfumadores asintomáticos, aquellos con síntomas sin evidencia de limitación al flujo aéreo tenían más riesgo de exacerbaciones respiratorias, realizaban menos actividad física, mostraban una ligera afectación de la función pulmonar caracterizada por un ligero descenso del

FEV<sub>1</sub>, de la FVC y de la capacidad inspiratoria, además de evidenciar un mayor engrosamiento de la pared de las vías aéreas aún sin observar enfisema en la TCAR. Por el contrario, el porcentaje de enfisema detectado en la TCAR fue bajo y similar entre el grupo sintomático y asintomático de sujetos fumadores y exfumadores sin limitación al flujo (212). Lo que sí parece claro, es que la identificación actual de este nuevo grupo de riesgo se basa, de alguna manera, en los síntomas como marcadores de susceptibilidad, concepto que por sí mismo ha resultado y es tema de debate (213,214).

Aunque resulta relativamente sencillo identificar los síntomas en la práctica clínica habitual, en su registro se aprecia más variabilidad y está menos sistematizado que la espirometría. A su vez, no hay un acuerdo sobre qué síntomas son más determinantes en este grupo de pacientes como marcadores de riesgo. Incluso se ha sugerido que los síntomas a considerar deberían ser distintos en mujeres y en hombres, como plantearon Lindberg y Jonsson (215) al analizar la incidencia acumulada de EPOC a los diez años en una población de sujetos sintomáticos. Encontraron que los síntomas con mayor valor pronóstico en las mujeres fueron la tos, la expectoración y la tos productiva crónica, mientras que en los hombres alcanzaron mayor rentabilidad la disnea y las sibilancias. Incluso en sujetos menores de 50 años de edad, se ha descrito que la bronquitis crónica sin limitación al flujo aéreo, podría representar un marcador precoz de susceptibilidad de los efectos sistémicos del humo del cigarrillo y ser factor de riesgo a largo plazo de EPOC (216). Como alternativa a los síntomas, los cuestionarios de CVRS también podrían ser una herramienta para la identificación precoz de fumadores en riesgo de desarrollar EPOC, como ya se ha planteado por algunos autores (212).

Por todo esto, es razonable plantear una reflexión sobre la utilidad de la espirometría como herramienta única en el diagnóstico de la EPOC, pues como parece, muestra limitaciones en la identificación de enfermedades pulmonares relacionadas con el tabaquismo activo (212). Entre sus principales limitaciones se encuentra la dependencia de la edad del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC que puede originar un notable sobrediagnóstico en ancianos (218), así como un menos reconocido infradiagnóstico en sujetos jóvenes. La identificación de limitación al flujo aéreo en jóvenes

fumadores resulta particularmente importante, por ser probablemente la población que más se beneficie de una intervención precoz, lo que le confiere una considerable repercusión clínica (219). Otro posible error en la interpretación de la espirometría proviene de los fumadores con datos clínicos sugestivos de EPOC con un cociente  $FEV_1/FVC$  normal, pero tienen un  $FEV_1$  reducido. Un subestudio de la cohorte del COPDGene comprobó que estos pacientes, a los que se ha sugerido denominar GOLD U (*unclassified*) (220), tienen síntomas significativos y limitación funcional (221).

Reconocidas estas dificultades, se han propuesto otras medidas espirométricas alternativas para la detección precoz de la EPOC. Puesto que, como ya se ha comentado, se asume que la afectación de la pequeña vía aérea antecede en muchas ocasiones a la aparición de síntomas y al desarrollo de cambios espirométricos (56,222,223), se ha considerado que el volumen de aire espirado a los 3 segundos ( $FEV_3$ ) y el cociente  $FEV_3/FVC$  podrían resultar más sensibles en la detección de limitación al flujo aéreo, puesto que reflejan la contribución de la pequeña vía aérea (71,224,225). Dilektasli, et al. (226) observaron que aquellos pacientes con un  $FEV_1/FVC$  normal y un  $FEV_3/FEV_6$  reducido presentaban más alteraciones en la TC, recorrían una menor distancia durante 6 minutos y tenían más disnea y peor calidad de vida que los sujetos con ambos cocientes normales (226). Sin embargo, la importancia clínica de un cociente  $FEV_3/FVC$  reducido de forma aislada en fumadores todavía es incierto.

También se reconoce la existencia de un subgrupo de fumadores con espirometría normal con una capacidad de difusión pulmonar (DLCO) reducida, parámetro ligado fundamentalmente a enfisema y afectación de la pequeña vía aérea. Harvey, et al. (227) demostraron que el 22% de los fumadores sin limitación al flujo aéreo pero con una DLCO baja ( $\leq 80\%$  del predicho) progresan a EPOC, mientras que esto sólo sucede en el 3% de fumadores con una DLCO normal. En esta línea, se ha descrito que los fumadores con espirometría normal pero una DLCO reducida tienen más micropartículas endoteliales con características apoptóticas circulantes, lo que favorecería la apoptosis del endotelio capilar y, finalmente, el desarrollo de enfisema (228). Por tanto, se ha sugerido que sería posible monitorizar a los fumadores desde

fases muy tempranas mediante la determinación de micropartículas endoteliales, para identificar a aquellos sujetos que podrían beneficiarse de una intervención precoz para prevenir el desarrollo de EPOC (228).

Los estudios mencionados y algunos otros planean interesantes líneas de trabajo, cuyos resultados y significado clínico todavía son inciertos. La alteración de la difusión parece que afecta a un menor porcentaje de fumadores y que quizá se manifiesta en estadios algo más avanzados del daño pulmonar. Además, resulta difícil pretender que todos los fumadores tengan fácil acceso a esta exploración de forma sistemática.

Con nuestro estudio planteamos la posibilidad de emplear en la caracterización de estos sujetos otros procedimientos de función pulmonar, que resultan más específicos de la disfunción de las pequeñas vías aéreas, como son el óxido nítrico exhalado y la oscilación forzada.

## **2. Frecuencia y relevancia de la disfunción de las pequeñas vías aéreas en fumadores**

En nuestro trabajo, de un total de 53 fumadores sin limitación al flujo aéreo, se identificó disfunción de la pequeña vía aérea (DPV) en 19 sujetos, lo que supone una prevalencia del 35,8% (intervalo de confianza al 95%: 22,9-48,81%). Por el contrario, en ningún sujeto del grupo de no fumadores se evidenció DPV, por lo que todos fueron considerados como sujetos control. Las características antropométricas de los cuatro grupos finalmente constituidos resultaron homogéneas, como refleja la **tabla 14** y, con respecto al patrón de consumo de tabaco, no se apreciaron diferencias significativas entre los grupos, como se muestra en la **tabla 15**. La frecuencia de DPV detectada en nuestros fumadores fue superior a la identificada en artículos previos, que referían que un 5-13% de fumadores con espirometría normal podían tener una IOS alterada (201,203). Sin embargo, en dichos estudios no se establecía un punto de corte concreto para la detección de DPV y se mezclaban fumadores activos con exfumadores de distinto tiempo de evolución. En contraste, empleando puntos de corte predeterminados para R5-R20, se ha referido la presencia de DPV en un 33-42% de sujetos con asma y una

espirometría normal (229,230). Aunque la información disponible en fumadores sin limitación al flujo aéreo resulta escasa, Jetmalani, et al. (231) encontraron que hasta un 51% de dichos sujetos tenían al menos una anomalía en la IOS, predominantemente en la resistencia respiratoria, mientras que Berguer, et al. (232) describen que un 56% de fumadores asintomáticos con espirometría normal tiene una R5 elevada. En cualquier caso, el porcentaje de DPV identificada en fumadores sin limitación al flujo aéreo resulta concordante con la hallada mediante lavado múltiple de nitrógeno, que identifica afectación de las vías aéreas de conducción en un 24% de los sujetos y de las vías acinares en un 38% (233). Un análisis previo de una submuestra del estudio ECLIPSE puso de manifiesto la potencial utilidad de la IOS en las fases preliminares del daño pulmonar inducido por el tabaco (201). Aunque en dicho estudio no se detectaron diferencias en los valores absolutos de los parámetros oscilométricos entre pacientes con EPOC, fumadores sin limitación al flujo aéreo y no fumadores, probablemente por las notables diferencias en las características antropométricas y de tabaquismo entre los grupos, si demostró que la variabilidad intraindividual a corto y medio plazo de la impedancia del sistema respiratorio era muy discreta y aceptable clínicamente (201). Pero lo más interesante, fue la identificación de un grupo de fumadores aparentemente “sanos” que tenían una AX elevada, lo que llevó a los autores (201) a plantear la existencia de una alteración de las pequeñas vías aéreas, que constituiría una evidencia precoz de limitación al flujo aéreo no detectada con los parámetros espirométricos convencionales. En la misma línea, Frantz, et al. (234) compararon a pacientes con una espirometría normal y un diagnóstico autorreferido de bronquitis crónica o enfisema con sujetos sin dicho diagnóstico, comprobando que los primeros tenían valores más elevados de R5, R5-R20, X5 y AX, además de una mayor utilización de medicación de rescate.

Repercusión clínica de la disfunción de la pequeña vía aérea. Probablemente, el resultado más interesante de nuestro estudio, es la identificación de un deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud en fumadores activos con disfunción de la pequeña vía que todavía no han desarrollado limitación al flujo aéreo. Previamente, se había descrito que los sujetos con una



R5 elevada, referían sibilancias con mayor frecuencia (233). La disminución de la CVRS en los fumadores con DPV, situándose en una posición intermedia entre los no fumadores o fumadores sin DPV y los fumadores con limitación al flujo aéreo, podría justificar las diferencias en la percepción subjetiva de salud de los fumadores.

Resulta conocido que los fumadores tienen peor CVRS que los no fumadores (235) y que la persistencia del tabaquismo se asocia a un deterioro progresivo de la misma (236), mientras que su abandono origina una mejoría de la calidad de vida (237). Al igual que en nuestro estudio, la afectación de la CVRS se puede detectar mediante cambios en las tarifas del cuestionario EQ-5D y en todos los dominios de los cuestionarios SF-12 o SF-36 (237-239), aunque con un grado de afectación ligeramente superior al de nuestros pacientes, probablemente por tratarse de sujetos de más edad, con un mayor predominio de hombres, sin una tasa acumulada de tabaquismo conocida y procedentes de otras áreas geográficas. Sin embargo, lo más destacado de la afectación de la CVRS en fumadores con espirometría normal es la heterogeneidad de su intensidad, que hasta el momento no ha podido ser adecuadamente justificada sólo por un mayor hábito tabáquico (238) o una mayor dependencia de la nicotina (239). La demostración que los fumadores con DPV son los que realmente experimentan un deterioro de su calidad de vida permite identificar un potencial riesgo de esta alteración funcional y es concordante con información procedente de pacientes con EPOC, en los que la DPV evaluada mediante IOS se relaciona con su estado de salud y con su nivel de disnea (240).

*Potenciales mecanismos patogénicos de la disfunción de la pequeña vía aérea.* Resulta razonable asumir que la detección de DPV en fumadores sin limitación al flujo aéreo es debida al estrés oxidativo y al daño directo originado por la inflamación local en las vías aéreas periféricas (103). De hecho, en fumadores con espirometría normal, se ha comprobado que aquellos que tienen DPV muestran un mayor recuento de linfocitos y neutrófilos en su lavado broncoalveolar y más altos niveles de las citocinas IL-8 y eotaxina, así como de la quimioquina CD3CL1 (232), que resulta particularmente importante por estar implicada en la diferenciación de células Th17 (251) y, por lo tanto, en la progresión de las enfermedades respiratorias

crónicas. A su vez, la existencia de una relación directamente proporcional entre la R5 y los niveles en lavado broncoalveolar de IL-8, eotaxina, CD3CL1, IL-12p70 y TGF alfa soporta su asociación con el grado de inflamación de las vías aéreas distales (232). También es posible, que el incremento de la inflamación sistémica originado por el tabaquismo contribuya a estas alteraciones. Algunas evidencias sugieren que la elevación de la respuesta inmune innata, caracterizada por el aumento de biomarcadores inflamatorios sistémicos como la proteína C reactiva (PCR), puede contribuir al daño incipiente de las vías aéreas en fumadores. Grandes estudios prospectivos han descrito que una proteína C reactiva crónicamente elevada se asocia a una pérdida progresiva de función pulmonar y riesgo de limitación al flujo aéreo, incluso hay trabajos donde, además de la PCR, la elevación de otros marcadores inflamatorios como la IL-6 también se asocia a la pérdida de función pulmonar (242). Además, se ha planteado que niveles elevados de estos biomarcadores circulantes pueden mantener la activación de neutrófilos y macrófagos tanto en la circulación sanguínea como en las vías aéreas de fumadores susceptibles. Nuestros datos tampoco permiten excluir la participación de otros factores, como el uso de algunos fármacos con un reconocido efecto broncoconstrictor sobre las pequeñas vías aéreas (243)

*Implicaciones pronósticas de la disfunción de la pequeña vía aérea.* La información disponible sobre el significado pronóstico de la DPV en fumadores sin limitación al flujo aéreo todavía es incipiente, aunque en fumadores y exfumadores sin EPOC del estudio COPDGene se ha comprobado que la alteración de las pequeñas vías aéreas se relaciona con la tasa de deterioro anual del FEV<sub>1</sub>, que llega a equipararse con la de los pacientes con EPOC moderada, aunque podría resultar reversible si se controla la inflamación de las vías aéreas más distales (245). Estos resultados parecen concordantes con los obtenidos en un pequeño grupo de pacientes con EPOC moderada seguidos durante cinco años, en los que la X5, AX y frecuencia de resonancia también se relacionaron con la tasa de deterioro anual del FEV<sub>1</sub> (244).

### 3. Superioridad de la oscilación forzada sobre el óxido nítrico en la evaluación de la pequeña vía aérea de fumadores

Cuando se evalúa los resultados reflejados con anterioridad en la **tabla 16**, se encontraron valores de R5, R20, X5, AX y frecuencia de resonancia más elevados en el grupo de pacientes con EPOC con respecto a los sujetos sin limitación al flujo aéreo. Sin embargo, la fracción exhalada de óxido nítrico fue menor en los fumadores con EPOC que en los otros grupos y la concentración alveolar de NO (CANO) se halló reducida en los grupos de fumadores con respecto a los no fumadores. Además, mientras que la mayoría de parámetros de la IOS discriminan a un subgrupo de pacientes fumadores sin limitación al flujo aéreo con afectación de la pequeña vía aérea de los sujetos no fumadores, las variables del modelo de NO bicompartimental apenas lo hacen. Además, resulta evidente que el óxido nítrico exhalado infraestima la prevalencia de DPV en fumadores, proporcionando una prevalencia del 8% ( $CANO > 2$  ppb), frente al 35.8% obtenido mediante la IOS.

Además, mientras los parámetros derivados de la IOS alcanzaron una relación con diversos aspectos de la calidad de vida relacionada con la salud de fumadores sin limitación al flujo aéreo (**tabla 23**), no se apreció relación alguna con la CANO ni otras variables proporcionados por el modelo bicompartimental de óxido nítrico.

Creemos que la limitada utilidad de la CANO para evaluar la pequeña vía aérea de fumadores puede explicarse teniendo en cuenta los factores que influyen sobre el NO exhalado, particularmente el tabaquismo. Resulta conocido que el tabaquismo activo reduce la FENO (187), por lo que seguramente originará una disminución de todos sus compartimentos, lo que determina una reducción adicional de la CANO, que sitúa a la mayoría de estos pacientes por debajo del umbral universalmente aceptado para identificar disfunción de la pequeña vía. De hecho, aunque en nuestro trabajo se recomendó a los fumadores no consumir tabaco al menos una hora antes de la realización de las pruebas de función pulmonar, la CANO y el JawNO resultaron menores tanto en los fumadores sin limitación al flujo aéreo como en los fumadores

con EPOC, con respecto a los sujetos no fumadores (**tabla 8**). Por tanto, nuestros resultados llaman la atención sobre la limitada eficacia de la CANO para la evaluación de la función de las pequeñas vías aéreas en sujetos que mantienen un consumo activo de tabaco.

#### **4. Utilidad de la tomografía computarizada en fumadores sin limitación al flujo aéreo**

En nuestro trabajo, la TC en inspiración o espiración no mostró relación con las características del tabaquismo (**tablas 21 y 22**) y alcanzó una relación muy poco relevante con la CVRS, puesto que sólo el P15 y el P30 en inspiración mostraron una relación significativa con la escala del componente físico del cuestionario SF-36 (**tabla 24**), que desapareció en el análisis multivariante. Por ello, se podría especular que las alteraciones de la TCAR corresponden a un estadio más avanzado de daño pulmonar inducido por el tabaco, mientras que la IOS detecta alteraciones más precoces. En este sentido, adquiere importancia la falta de relación entre la TCAR y la oscilación forzada. Es interesante destacar que en los fumadores sin evidencia de limitación al flujo aéreo, no se halló relación alguna entre los parámetros oscilométricos y las medidas de atenuación del parénquima pulmonar en inspiración o espiración, al igual que se ha descrito en el estudio ECLIPSE con respecto a las medidas de TC efectuadas en inspiración (240). Para justificar esta discrepancia, se han propuesto tres tipos de afectación pulmonar evidenciada por TC: engrosamiento de la pared de las vías aéreas, aumento de la atenuación pulmonar (enfisema) y mixto (246). Las alteraciones de R5, R5-R20, frecuencia de resonancia y X5 se corresponderían sobre todo a la afectación de las vías aéreas y a la mixta, por lo que no es previsible su relación con los cambios de atenuación (246). Como ya se ha mencionado, otra explicación complementaria podría radicar en que la IOS y la TC sean sensibles a cambios de la mecánica pulmonar generados en distintas etapas de progresión del daño de las vías aéreas. La resistencia se ve afectada por múltiples factores, entre los que destaca el calibre de las vías aéreas, particularmente cuando su estrechamiento es heterogéneo, generalizado e involucra a vías aéreas centrales y periféricas (126). La reactancia también es sensible al estrechamiento

heterogéneo y generalizado de la luz bronquial y bronquiolar, pero además depende del cierre de las vías aéreas (72), por lo que también podría verse comprometida en caso de atrapamiento aéreo. Sin embargo, se ha descrito que el atrapamiento aéreo de los fumadores sin limitación al flujo aéreo es mucho menor al de los asmáticos (85), por lo que probablemente esta alteración resulte muy discreta para inducir cambios relevantes en la atenuación pulmonar y generar un incremento adicional de la X5. En definitiva, se podría plantear que la TC evalúa la afectación distal del parénquima, mientras que la impedancia respiratoria y particularmente las resistencias respiratorias, reflejan el calibre de las pequeñas vías aéreas, incluso mejor que el grosor de la pared bronquial, puesto que esta última medida se realiza sobre generaciones bronquiales previas (210).

## **5. Determinantes de la calidad de vida en fumadores sin limitación al flujo aéreo**

En cuanto a la CVRS, creemos necesario ser prudentes en la interpretación de nuestros resultados. Aunque en nuestro estudio la disfunción de las pequeñas vías aéreas se asocia a una peor calidad de vida y tanto la resistencia respiratoria a 5Hz como la reactancia capacitativa a 5Hz se relacionan independientemente con la CVRS (**tablas 24 y 25**), el coeficiente de determinación alcanzado en los modelos multivariantes es discreto ( $r^2$  de 0,290 y 0,099, respectivamente) (**tabla 25**). Por tanto, en fumadores sin limitación al flujo aéreo se deben explorar otras alteraciones que pueden contribuir al deterioro de su calidad de vida. Resulta conocido que los fumadores tienen peor calidad de vida relacionada con la salud que los no fumadores (235) y que la persistencia del hábito tabáquico se asocia a un deterioro progresivo de la misma (236). El sujeto fumador tiende a ser más sedentario y tiene una peor oxigenación inducida por los niveles elevados de carboxihemoglobina, lo que disminuye el oxígeno tisular y puede generar una lesión del tejido musculoesquelético por vasoconstricción e hipoxia (247). Además, el consumo de tabaco tiene una reconocida repercusión cardiovascular, que resulta la principal causa de mortalidad en los países industrializados, al incrementar el riesgo de

aterosclerosis, formación de trombos e, incluso, provocando cambios en el patrón de lípidos y lipoproteínas (248). Los fumadores también pueden presentar efectos sobre la ingesta y composición corporal e, incluso, la coexistencia de una autoestima baja, presencia previa de depresión y predisposición para adoptar estilos de vida poco saludables, que facilitan la perpetuación del hábito tabáquico (249), mientras que su abandono origina una mejoría de la calidad de vida (237)

Aunque resulta atractivo plantear que la detección de disfunción de la pequeña vía aérea constituye un paso previo para el desarrollo de la EPOC, nuestros datos no permiten valorar esta posibilidad, puesto que nos hemos centrado exclusivamente en evaluar las repercusiones clínicas de esta alteración. No obstante, como ya se ha mencionado con anterioridad, algunos autores sugieren que la demostración que los fumadores con DPV son los que realmente experimentan un deterioro en su calidad de vida permite identificar un potencial riesgo de esta alteración funcional y resulta concordante con la información procedente de pacientes con EPOC, en los que la DPV evaluada mediante IOS se relaciona con su estado de salud y con su nivel de disnea (240).

## **6. Implicaciones para la práctica clínica**

Aunque resulta importante realizar espirometrías en fumadores debido al elevado infradiagnóstico de la EPOC, la obtención de una espirometría normal en un fumador no debe dejarnos tranquilos, pues puede generar la falsa sensación de inocuidad del tabaquismo y reforzar un hábito tóxico. En todo fumador, resulta importante considerar también el deterioro de su calidad de vida o la presencia de síntomas respiratorios.

De las distintas pruebas disponibles en la práctica convencional para evaluar la función pulmonar, la oscilometría forzada permite discriminar fumadores sin limitación al flujo aéreo de no fumadores y detectar disfunción de las pequeñas vías aéreas en más de un tercio de fumadores sin limitación al flujo aéreo. Con respecto al óxido nítrico, en fumadores activos no

parece recomendable el uso de modelos bicompartimentales de NO para evaluar la función de las pequeñas vías.

La presencia de disfunción de las pequeñas vías constituye una alteración funcional que claramente repercute en la calidad de vida de los fumadores que no tienen limitación al flujo aéreo. Obviamente, resulta poco factible plantear la evaluación periódica de las pequeñas vías aéreas mediante oscilación forzada en todos los fumadores activos. Al menos en el momento actual, este planteamiento parece exceder la capacidad de los sistemas de salud. Sin embargo, el desarrollo de equipos IOS portátiles, mucho más accesibles y de bajo coste, hace que, junto a las mínimas exigencias de colaboración en la realización de la maniobra, la IOS resulte una técnica diagnóstica atractiva para estudios epidemiológicos y de campo. Ello podría facilitar su uso sistemático al menos en fumadores de alto riesgo, como se viene realizando en sujetos sometidos a otro tipo de exposiciones de riesgo elevado.

Lo que parece indiscutible, a fecha de hoy, es la sensibilidad de la oscilometría de impulsos para discriminar a sujetos sanos de sujetos con síntomas respiratorios (202), como se demostró en un estudio casos-control en 2017 de Hannah, et al. (250). Evaluaron a 785 no fumadores expuestos a una inhalación masiva de partículas tras el atentado terrorista del *World Trade Center*, comparando su situación entre 2008-2010 y 2013-2014. De los 192 sujetos con síntomas respiratorios al inicio, se resolvieron en la segunda evaluación en el 57% de los casos. Curiosamente, en el grupo de voluntarios sintomáticos, el porcentaje de espirometría normal aumentó de forma significativa, pasando del 65% en la primera evaluación hasta el 85% en la segunda. Mientras que en la segunda evaluación no se identificaron diferencias en los parámetros espirométricos de los sujetos sintomáticos con respecto a los asintomáticos, los valores de la IOS se mantuvieron elevados en los primeros. Por tanto, se aprecia que la presencia de una DPV, identificada por IOS, parece contribuir a la persistencia de síntomas respiratorios, circunstancia que no es posible discriminar mediante la espirometría (250). En nuestra opinión y la de los propios autores referenciados, este hallazgo justifica la recomendación de usar la IOS en sujetos con una exposición masiva a sustancias tóxicas ante la

presencia de síntomas respiratorios. Aunque todavía no se dispone de evidencia al respecto, cabe plantearse si esta indicación se puede extender a fumadores muy intensos con síntomas respiratorios.

## **7. Implicaciones para la futura investigación**

De los datos obtenidos en nuestra investigación, se desprende la necesidad de futuros proyectos de investigación para profundizar, entre otros, en los siguientes aspectos:

- Identificar los parámetros de la IOS que mejor caracterizan el daño incipiente de las vías aéreas inducido por el tabaco.
- Analizar la evolución cronológica del daño de las vías aéreas y del parénquima pulmonar ocasionado por el tabaco y los procedimientos de medida más idóneos para cada etapa.
- Desarrollar indicadores específicos del patrón de consumo o de las características del tabaquismo que se relacionen con la repercusión funcional originada por el tabaco.
- Evaluar los distintos endotipos de daño pulmonar precoz inducido por el tabaco.
- Verificar si la disfunción de las pequeñas vías constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EPOC y, en dicho caso, caracterizar los factores de riesgo asociados.
- Explorar si el patrón de afectación de las pequeñas vías aéreas guarda relación con el fenotipo o variante clínica de la EPOC que un fumador puede desarrollar.
- Analizar si la supresión del tabaquismo logra restaurar la función de las pequeñas vías aéreas.
- Eventualmente, estimar si el tratamiento precoz con antiinflamatorios, por ejemplo corticosteroides inhalados de partícula ultrafina, podría contribuir a revertir las alteraciones de las pequeñas vías aéreas en fumadores y, en última instancia, evitar su progresión hacia una EPOC.



## **VI. CONCLUSIONES**

1. Con respecto a los sujetos que no consumen tabaco, los fumadores sin limitación al flujo aéreo presentan una alteración de los parámetros de oscilación forzada, caracterizados por un incremento de la resistencia respiratoria a 5 Hz, de la diferencia entre la resistencia respiratoria a 5 y 20 Hz, de la reactancia capacitativa distal a 5 Hz, del área de reactancia de baja frecuencia y de la frecuencia de resonancia. Estas alteraciones, les sitúan en una posición intermedia entre los no fumadores y los fumadores con limitación al flujo aéreo compatible con EPOC.
2. Por el contrario, las diferencias en la atenuación del parénquima pulmonar entre los sujetos no fumadores y los fumadores sin limitación al flujo aéreo son escasas, limitándose a menores densidades pulmonares en los percentiles 15 y 30 en espiración.
3. El óxido nítrico exhalado y su modelización bicompartimental tienen poca capacidad discriminativa entre fumadores con o sin limitación al flujo aéreo debido a la disminución de sus niveles inducida por la exposición aguda al tabaco.
4. La disfunción de las pequeñas vías tiene una prevalencia del 35,8% entre los fumadores que no presentan limitación al flujo aéreo.
5. Aún en ausencia de limitación al flujo aéreo, el tabaquismo empeora la calidad de vida relacionada con la salud, tanto globalmente como en diferentes dominios de sus componentes físico y mental.
6. Los fumadores con disfunción de las pequeñas vías presentan una peor calidad de vida relacionada con la salud que los fumadores sin disfunción de las pequeñas vías o los no fumadores y similar a la de los fumadores con limitación al flujo aéreo compatible con EPOC.

7. Se identifica una discordancia morfológico-funcional en las pequeñas vías aéreas de fumadores sin limitación al flujo aéreo, puesto que no se detecta relación alguna entre las variables oscilométricas o del modelo de óxido nítrico bicompartimental con las densidades de atenuación del parénquima pulmonar. Esta aparente discrepancia simplemente puede reflejar que su afectación ocurre en distintos periodos evolutivos del daño pulmonar inducido por el tabaco.
8. En los fumadores que no han desarrollado limitación al flujo aéreo, se aprecia una débil relación inversamente proporcional entre la edad de inicio en el consumo de tabaco y la resistencia capacitativa distal a 5 Hz. De igual modo, el índice paquetes x año de estos sujetos se relaciona de forma inversamente proporcional con la diferencia entre inspiración y espiración máxima en la densidad pulmonar media y en los percentiles 15 y 30, lo que pone de manifiesto una asociación entre la intensidad del tabaquismo y las evidencias radiológicas de atrapamiento aéreo.
9. La calidad de vida relacionada con la salud de los fumadores sin limitación al flujo aéreo se relaciona con la alteración funcional de las pequeñas vías aéreas evaluada mediante oscilometría forzada y con un incremento de la atenuación del parénquima pulmonar en inspiración.
10. Únicamente, la resistencia respiratoria a 5 Hz y la reactancia capacitativa distal a 5 Hz resultan predictores independientes de la calidad de vida relacionada con la salud de fumadores que todavía no han desarrollado limitación al flujo aéreo, lo que refuerza el potencial papel de las pequeñas vías aéreas en la percepción sintomática de fumadores con una espirometría normal.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Ortiz F. Contrapunteo cubano del tabaco y el azúcar. Barcelona: Ariel Editorial;1973.
2. Pascual Lledó JF. Epidemiología del tabaquismo. En: Solano Reina S, Jiménez-Ruiz CA, eds): Manual de Tabaquismo. SEPAR. 2ª edición. Barcelona: Masson,S.A;2002:11-34.
3. The World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. WHO: Geneva;1992.
4. Banegas JR, Díez L, Bañuelos B, Gonzalez-Enriquez J, Villar-Álvarez F, Martín-Moreno JM. La mortalidad atribuible al consumo de tabaco en España en 2006. Med Clin (Barc). 2011;136:97-102.
5. Peto R, López AD, Boreham J, Thun M, Health C Jr. Mortality from tobacco in developed countries: indirect stimation from national vital statistics. Lancet. 1992;339:1268-78.
6. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud de España años 1987,1993,1995,1997,2001,2003 y 2006. Madrid.
7. López AD, Hollinshaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. Tob Control. 1994;3:242-7.
8. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud de España año 2011/12. Madrid.
9. U.S. Department of Health and Human Services. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. A report of Surgeon General, 1989. Rockville, Maryland. US DHHS, PHS, CDC, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 1989. DHHS Publication No (CDC) 89-8411.1989.
10. Shafey O, Eriksen M, Ross H, Mackay J. El atlas del tabaco. American Cancer Society. Bookhouse Group, Inc. Atlanta. Georgia. EE.UU. 2009, 3ª ed. Disponible en: (<http://www.tobaccoatlas.org/downloads/TA3-sp.pdf>).
11. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden disease from 2002 to 2030. PloS Med.2006;3:e442:2011-30.

12. Mackay J, Eriksen M. The tobacco Atlas. World Health Organization. Myriad Editions Limited, Brighton, United Kingdom, 2002. Disponible en: (<http://www.who.int/tobacco/en/atlas8.pdf>).
13. Bandrés Jimeno, Domínguez Grandal, Bello Rodríguez. Tabaquismo pasivo. Tratado de tabaquismo. 2ª Edición. En: Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO, eds. Madrid: Ergon;2007.
14. Solano Reina S, de Granda Orive JI, Jiménez Ruiz CA, Flórez Martín S. Tabaquismo. En: De Miguel Díez J, Álvarez-Sala Walther R, eds. Manual de Neumología Clínica. 2ª edición. Madrid: Ergón; 2009. 73-86.
15. Ramos L, Ruiz Albi T, Fernández Jorge MA. Composición del humo del tabaco. En: Manual de tabaquismo SEPAR. 2ªedición. Solano Reina S, Jiménez Ruiz CA, eds. Barcelona; Masson;2002. 35-46.
16. Pérez Trullén A. Naturaleza del humo del tabaco. Farmacología de la nicotina. Arch Bronconeumol 1995;31:101-8.
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4<sup>th</sup> ed., text revision: DSM-IV-TR. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2000.
18. Champtiaux N, Changeux JP. Knockout and Knockin mice to investigated the role of nicotinic receptors in the central nervous system. Prog Brain Res 2004; 145:235-51.
19. Paterson D, Nordberg A. Neuronal nicotinic receptors in the human brain. Progress in Neurobiology. 2000;61:75-111.
20. Cadoni C Di Chiara G. Differential changes in the accumbens medial shell and core dopamine in behavioural sensitization to nicotine. Eur J Pharmacol. 2000;387:R23-R25.
21. Lucas Ramos P, Villar Álvarez F, López Martín S, Rodríguez González-Moro JM. Consumo de tabaco y patología pulmonar no tumoral. En: Jiménez-Ruiz CA y Fagerstrom KO, eds. Tratado de tabaquismo. 2ª. Edición. Madrid;2007;p.121-9.
22. John J. Reilly, Edwin K. Silverman, Steven D. Shapiro. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Principios de Medicina Interna Harrison 19ª. Edición. 2016;32-39.

23. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004;364:613-20.
24. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(Suppl 1):1-16.
25. Agustí A, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ; Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2017
26. Birring SS, Brightling CE, Bradding P, Entwisle JJ, Vara DD, Grigg J, et al. Clinical, radiologic, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers: a descriptive study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1078-83.
27. Mahadeva R, Lomas DA. Genetics and respiratory disease. 2. Alpha 1-antitrypsin deficiency, cirrhosis and emphysema. *Thorax*. 1998;53:501-5.
28. Kanner RE, Connett JE, Williams DE, Buist AS. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the lung Health Study. *Am J Med* 1999;106:410-6.
29. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:381-90.
30. Murray RP, Anthonisen NR, Connett JE, Wise RA, Lindgren PG, Greene PG, et al. Effects of multiple attempts to quit smoking and relapses to smoking on pulmonary function. Lung Health Study Research Group. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1317-26.
31. Pride NB. Smoking cessation: effects on symptoms, spirometry and future trends in COPD. *Thorax* 2001;56(Suppl2):7-10.
32. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of lung health study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675-9.
33. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000;343:269-80.

34. Chu FSF, Utokaparch S, Butazu L, et al. The nature of airway obstruction in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:A874.
35. National Institutes of Health (NIH), National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), World Health Organisation (WHO). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease NHLBI/WHO Workshop Report. [www.goldcopd.com/workshop/index.html](http://www.goldcopd.com/workshop/index.html). 2001 and update in 2003.
36. Fabbri LM, Hurd SS, for the GOLD Scientific Committee. Editorial: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2003. Update. *Eur J Respir* 2003;22:1-2.
37. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*.2004;350:2645-53.
38. Wright JL, Lawson LM, Pare PD, Kennedy S, Wiggs B, Hogg JC. The detection of small airways disease. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:989-94.
39. Clini EM, Beghé B, Fabbri LM. Chronic obstructive pulmonary disease is just one component of the complex multimorbidities in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:668-71.
40. Grosdidier S, Ferrer A, Faner R, Piñero J, Roca J, Cosío B, et al. Networkmedicine analysis of COPD multimorbidities. *Respir Res*. 2014;15:111-4
41. Gerrard JW, Cockcroft DW, Mink JT, Cotton CJ, Poonawala R, Dossman J. Increased non-especific bronchial reactivity in cigarette smokers with normal lung function. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122:577-81.
42. Mcleish AC, Zvolensky MJ. Asthma and cigarette smoking; a review of the empirical literature. *Asthma*. 2010;47:345-61.
43. Tabara Rodríguez J. Consumo de tabaco y enfermedades pulmonares. En: Jiménez–Ruiz CA y Fagestrom KO (ed). *Tratado de tabaquismo*. 3ª Edicion. Madrid;2012:p147-157.



44. Murin S, Smith Bilello K. Respiratory tract infections: another reason not to smoke. *Cleveland Clin J Med*. 2005;72:916-20.
45. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco. *Arch Intern Med*. 2007;167:335-42.
46. Bence L, Eklund G, Wiman LG. Smoking and the increased risk of contracting spontaneous pneumothorax. *Chest*. 1987;92:1009-12.
47. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking related interstitial lung diseases a concise review. *Eur Respir J*. 2001;17:122-32.
48. Balaguer C, Palou A, Alonso-Fernández A. Tabaco y trastornos del sueño. *Ach Bronconeumol*. 2009;45:449-58.
49. Thun MJ. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Oncogenesis*. 2010;31:100-10.
50. Martín Ruíz A. Efectos tóxicos del tabaco. *Rev Toxicol*. 2004;21:64-71.
51. Tábara Rodríguez J, Ricoy Gabaldón J, Sanjuán López P, Jorge Rial Prado M. Enfermedades derivadas del consumo de tabaco. En: Solano Reina S, Jiménez Ruíz CA, Riesco Miranda JA, eds. *Manual de Tabaquismo 3ª edición SEPAR 2012*:p33-48.
52. Cosío BG, Rodríguez Rosado J. Importancia de la vía pequeña en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(Supl2):32-7.
53. Nuñez B, Cosio BG. Estructura y desarrollo del pulmón. En: Casan P, García-Rio F, Gea J, eds. *Fisiología y biología respiratorias*. Madrid:Ergon.2007; 13-21.
54. Macklem P. The physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;127:S18-3.
55. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 1968;278:135-60.
56. Tulic MK, Christodoulopoulos P, Hamid Q. Small airway inflammation in asthma. *Respir Res*. 2001;2:333-9.
57. Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB. Pathologic Changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 1974;291:755-8.

58. Cosio MG, Hale KA, Niewoehner DE. Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:265-71.
59. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1. *Am J Crit Care Med* 1997;155:852-7.
60. Corre F, Lellouch J, Schwartz D. Smoking and leucocyte-counts. *Lancet* 1971;2:632-4.
61. Chang-Yeung M, Abboud R, Buncio AD, Vedal S. Peripheral leucocyte count and longitudinal decline in lung function. *Thorax* 1988;43:462-6.
62. Esen AM, Barutcu I, Acar M et al. Effect of smoking on endothelial function and wall thickness of brachial artery. *Circ J* 2004;68:1123-6.
63. Saetta M, Baraldo S, Corbino L, Turato G, Braccioni F, Rea F, et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Crit Care Med* 1999;160:711-7.
64. Shoji S, Ertl R, Rennard SI. Cigarette smoke stimulates release of neutrophil chemotactic activity from cultured bronchial epithelial cells. *Clin Res* 1987;35:539A.
65. Mio T, Romberger DJ, Thompson AB et al. Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1770-6.
66. Koyama S, Rennard SI, LeiKauf GD, Robbins RA. Bronchial epithelial cells release monocyte chemotactic activity in response to smoke and endotoxin. *J Immunol* 1991;147:972-9.
67. MacNee W. Oxidants/antioxidants and COPD. *Chest* 2000;117(5 Suppl 1):303S-17S.
68. Wang H, Lui X, Umino T et al. Cigarette smoke inhibits human bronchial epithelial cell repair processes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25:772-9.
69. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Gullbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1253-8.

70. Berhane K, McConnell R, Gilliland F, Islam T, Gauderman WJ, Avol E, et al. Sex-specific effects of asthma on pulmonary function in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1723-30.
71. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Discriminating measures and normal values for expiratory obstruction. *Chest.* 2006;129:369-77.
72. Álvarez Puebla MJ, García Rio F. Fisiología y fisiopatología de la vía aérea pequeña en el asma. *Arch Bronconeumol.* 2011;47(supl3):10-6.
73. Sorkness RL, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, et al. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilatation. *J Appl Physiol.* 2008;104:394-403.
74. Goldman MD, Saadeh C, Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir Physiol Neurobiol.* 2005;148:179-94.
75. Delacourt CH, Lorino H, Herve-Guillot M, Reinert Ph, Harf A, Housset B. Use of the forced oscillation technique to assess airway obstruction and reversibility in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:730-6.
76. Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, Vincken W. Nonreversible conductive airway ventilation heterogeneity in mild asthma. *J Appl Physiol.* 2003;94:1380-6.
77. Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, Vincken W. The functional benefit of anti-inflammatory aerosols in the lung periphery. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:340-6.
78. Rojas-Ramos E, Ávalos AF, Pérez-Fernández L, Cuevas-Schacht F, Valencia-Maqueda E, Terán LM. Role of the chemokines RANTES, monocyte chemoattractant proteins-3 and -4, and eotaxins-1 and -2 in childhood asthma. *Eur Respir J.* 2003;22:310-6.
79. Stewart L, Katial R. Exhaled nitric oxide. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:571-86.
80. Silkoff PE, Robbina RA, Gaston B, Landberg JOM, Townley RG. Endogenous nitric oxide in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;115:438-48.
81. Jörres RA. Modelling the production of nitric oxide within the human airways. *Eur Respir J* 2000;16:555-60.

82. Contoli M, Bousquet J, Fabbri LM, Magnussen H, Rabe KF, Siafakas NM, et al. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal. *Allergy*. 2010;65:141-51.
83. Garcia Rio F, Casitas R, Romero D. Utility of two-compartment models of exhaled nitric oxide in patients with asthma. *J Asthma* 2011;48:329-34.
84. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG. Alveolar Inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1666-72.
85. Brindicci C, Ito K, Resta O, Pride NB, Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur Respir J*. 2005;26:52-9.
86. Berry M, Hargadon B, Morgan A, Schelley M, Ritcher J, Shaw D, et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J*. 2005;25:986-91.
87. Lijima H, Duguet A, Eum SY; Hamid Q, Eidelman DH. Nitric Oxide and protein nitration are eosinophil dependent in allergen challenged mice. *Am J Respir Crit care Med*. 2001;163:1233-40.
88. Franquet T. Técnicas de imagen en la exploración de la vía aérea pequeña: asma y EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(Supl 2):20-6.
89. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1277-41.
90. Klein JS, Gamsu G, Webb WR, Golden JA, Müller NL. High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity. *Radiology* 1992;182:817-21.
91. Kauczor H-U, Hast J, Heussel C-P, Schlegel J, Mildemberger P, Thelen M. CT attenuation of paired HRCT scans obtained at full inspiratory/expiratory position: comparison with pulmonary function tests. *Eur Radiol* 2002;12:2757-63.
92. Madiani A, Keyzer C, Genevois PA. Quantitative computed tomography assesment of lung structure and function in pulmonary emphysema. *Eur Respir J* 2001;18:720-30.

93. Hansell DM. Small airways diseases: detection and insights with computed tomography. *Eur Respir J*. 2001;17:1294-313.
94. Stern EJ, Frank MS. Small-airway diseases of the lungs: findings at expiratory CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;163:37-41.
95. Grenier P, Cordeau MP, Beigelman C. High-resolution computed tomography of the airways. *J Thorac Imaging*. 1993;8:213-29.
96. Friedman PJ. Imaging studies in emphysema. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:494-500.
97. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Kubo K, Honda T. Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT. *Respir Med*. 2006;100:1742-52.
98. Verschakelen JA, Scheinbaum D, Bogaert J, Demedts M, Lacquet LL, Baert AL. Expiratory CT in cigarette smokers: correlation between areas of decreased lung attenuation, pulmonary function tests and smoking history. *Eur Radiol* 1998;8:1391-9.
99. Tanaka N, Matsumoto T, Miura G, Emoto T, Matsunaga N, Ueda K, et al. Air trapping at CT: High prevalence in asymptomatic subjects with normal pulmonary function. *Radiology* 2003;227:776-85.
100. Remy-Jardin M, Remy J, Boulenguez C, Sobaszek A, Edme JL, Furon D. Morphologic effects of cigarette smoking on airways and pulmonary parenchyma in healthy adult volunteers: CT evaluation and correlation with pulmonary function tests. *Radiology* 1993;186:107-15.
101. Remy-Jardin M, Remy J, Gosselin B, Becette V, Edme JL. Lung parenchymal changes secondary to cigarette smoking: Pathologic-CT correlations. *Radiology* 1993;186:643-51.
102. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011;365:1567-75.
103. Mitzner W. Emphysema-A disease of small airways or lung parenchyma? *N Engl J Med* 2011;365:1637-9.

104. Llontop C, Garcia-Quero C, Castro A, Dalmau R, Casitas R, Galera R, et al. Small airway dysfunction in smokers with stable ischemic heart disease. *PLoS One* 2017;12(8):e0182858.
105. Minette A. Questionnaire of the European Community for Coal and Steel (ECSC) on respiratory Symptoms. *Eur Respir J* 1982;2:165-77.
106. American Thoracic Society. Lung Function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-18.
107. Ramos Pinedo A, de Higes Martínez E, García-Salmones Martín M. Diagnóstico clínico del tabaquismo. Manual de tabaquismo. Ed: Solano Reina S, Jiménez Ruíz CA, Riesco Miranda JA, eds. Barcelona: Editorial Respira.2012;61-70.
108. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
109. Garcia-Rio F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, et al. Espirometría. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:388-401
110. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-43.
111. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68
112. Elías Hernandez T, González Vergara D. Calidad de vida aplicada a la Neumología. Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología. 2ª Edición. Sevilla. 2010;105-14.
113. Cotes JE, Chinn DJ. MRC questionnaire (MRCQ) on respiratory symptoms. *Occup Med (Chic Ill)*. 2007;57:388.
114. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Leidy NK. Development and first validation of the COPD Assessment Test. 2009;34:648-54.
115. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2015.

116. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de oca M, Mendez RA, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005–12.
117. Puhan MA, Hansel NN, Sobradillo P, Enright P, Lange P, Hickson D, et al. Large-scale international validation of the ADO index in subjects with COPD: an individual subject data analysis of 10 cohorts. *BMJ Open*. 2012;2(6). doi: 10.1136/bmjopen-2012-002152
118. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical Phenotypes of COPD: Identification, Definition and Implications for Guidelines. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:86–98.
119. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005; 26:511-22.
120. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J*. 1993;6 (Suppl 16):5–40.
121. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, Van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005; 26:720-35.
122. Cotes JE, Chinn DJ, Miller M. Lung function: physiology, measurement and application in medicine. 6th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publishing Ltd. 2009.
123. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111–7.
124. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farré R, Hantos Z, Desager K, Marchal F. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 2003;22:1026-41.
125. Oostveen E, Boda K, van der Grinten CP, James AL, Young S, Nieland H, Hantos Z. Respiratory impedance in healthy subjects: baseline values and bronchodilator response. *Eur Respir J* 2013;42:1513-23.

126. Friedman SM, Maslow CB, Ribman J, Pillai PS, Goldring RM, Farfel MR, et al. Case-control study of lung function in World Trade Center health registry area residents and workers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:582–9.
127. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912-30.
128. Tsoukias NM, George SC. A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics. *J Appl Physiol* 1998;85:653-66.
129. Pietropaoli AP, Perillo IB, Torres A, Perkins PT, Frasier LM, Utell MJ, et al. Simultaneous measurement of nitric oxide production by conducting and alveolar airways of humans. *J Appl Physiol* 1999;87:1532-42.
130. Silkoff PE, Sylvester JT, Zamel N, Permutt S. Airway nitric oxide diffusion in asthma. Role in pulmonary function and bronchial responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1218-28.
131. Hogman M, Holmkvist T, Wegener T, Emtner M, Andersson M, Hedenström H, et al. Extended NO analysis applied to patients with COPD, allergic asthma and allergic rhinitis. *Resp Med* 2002;96:24-30.
132. George SC, Hogman M, Permutt S, Silkoff PE. Modelling pulmonary nitric oxide exchange. *J Appl Physiol* 2004;96:831-39.
133. Cerveri I, Accordini S, Verlato G, Corsico A, Zoia MC, Casali L. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults. *Eur Respir J*. 2001;18:85-92.
134. Alonso T, Sobradillo P, de Torres JP. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres: ¿Somos diferentes? *Arch Bronconeumol*. 2017;53:222-7.
135. Prescott E, Bjerg AM, Andersen Pk, Lauge P, Vestbo J. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: Results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J*. 1997;10:822-7.



136. Xu X, Li B, Wang L. Gender difference in smoking effects on adult pulmonary function. *Eur Respir J*. 1994;7:477-83.
137. Xu X, Weiss St, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits and rate of decline in FEV1: New insight into gender differences. *Eur Respir J*. 1994;7:1056-61.
138. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, Hansel NN, Make B, Hokanson JE, et al. Early onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:414-20.
139. Jarvis MJ. Patterns and predictors of smoking in the general population. En: Bolliger CT, Fagerström KO, eds. *The tobacco epidemic. Prog Respir Res*. Basel: Karger;1997;28:151-64.
140. Bhatt SP. La duración del tabaquismo proporciona por sí misma estimaciones más precisas del riesgo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica que el número de paquetes-año fumados. *Thorax Resp Medicine*. Edición en español: 2018;5:17-25.
141. Ramos Pinedo A, Prieto Gómez E. Estudio clínico del fumador. *Tratado de tabaquismo*. 3ª edición. En; Jiménez-Ruiz CA y Fagerström KO, eds. Madrid;2012. 295-308.
142. Fagerström KO, Schenider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *J Behav Med*. 1989;12:159-82.
143. Heatherton TE, Kzowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86:1119-27.
144. Jiménez-Ruiz CA, Fagerström KO. ¿Hacemos bien el test de Fagerström? *Prev Tab* 5:161-2.
145. Meneses-Gaya IC, Zuardi AW, Loureiro SR, Cripta JAS. Psychometric properties of the Fagerström Test for Nicotine Dependence. *J Bras Pneumol*. 2009;35:73-82.
146. Nerín I, Crucelaegui A, Novella P, Beamonte A, Sobradie N, Bernal V, et al. Evaluación de la dependencia psicológica mediante el test de Glover-Nilsson en el tratamiento del tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 2005;41:493-8.

147. Marqueta Baile A, Beamonte San Agustín A, Jiménez Muro Franco A, Valero Gargallo P, Nerín de la Puerta I. ¿Son útiles los cuestionarios utilizados actualmente en el tratamiento del tabaquismo? *Prev Tab.* 2008;10:56-62.
148. Marín Trigo JM, Sánchez Barón A. Valoración funcional del paciente con EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(Supl 3):18-23.
149. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J.* 1977;1:1645-8.
150. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest.* 1984;85:751-8.
151. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Koyama H, Izumi T. Comparison discriminative properties among disease specific questionnaires for measuring health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:785-90.
152. Siafakas N.M, Vermeire P, Pride N.B, Paoletti P, Gibson J, Howard P. Optimal assesment and management of chronic obstructivepulmonary disease (COPD). *Eur Respir J.* 1995;8:1398-420.
153. Ancochea J, Miravittles M, Garcia-Rio F, Muñoz Luis, Sanchez G, Sobradillo V, et al. Infradiagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres: cuantificación del problema, determinantes y propuestas de acción. *Arch Bronconeumol.* 2013;49:223-9.
154. Gáldiz J.B, Martinez J. Nuevos valores espirométricos de referencia. *Arch Bronconeumol.* 2013;49:413-14.
155. Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:598-604.

156. Herdman M, Badia X y Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten Primaria* 2001;6:425-9.
157. Bankier AA, Maertelaer V De, Keyzer C, Gevenois PA. Pulmonary Emphysema: Subjective Visual Grading versus Objective Quantification with Macroscopic Morphometry and thin-section CT densitometry. *Radiology*. 1999;211:851–8.
158. Okazawa M, Muller N, McNamara AE, Child S, Verburgt L, Pare PD. Human airway narrowing measured using high resolution computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1557–62.
159. Nakano Y, Muro S, Sakai H, Hirai T, Chin K, Tsukino M, et al. Computed tomographic measurements of airway dimensions and emphysema in smokers. Correlation with lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1102–8.
160. Nakano Y, Wong JC, de Jong PA, Buzatu L, Nagao T, Coxson HO, et al. The Prediction of Small Airway Dimensions Using Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:142–6.
161. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD Gene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology*. 2011;261:274–82.
162. Arakawa A, Yamashita Y, Nakayama Y, Kadota M, Korogi H, Kawano O, et al. Assessment of lung volumes in pulmonary emphysema using multidetector helical CT: comparison with pulmonary function tests. *Comput Med Imaging Graph*. 2001;25:399-404.
163. Kim V, Desai P, Newell JD, Make BJ, Washko GR, Silverman EK, et al. Airway wall thickness is increased in COPD patients with bronchodilator responsiveness. *Respir Res*. 2014;15:84.
164. Müller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RT. “Density mask”. an objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest*. 1988;94:782–7.

165. Madani A, Zanen J, Maertelaer V, Gevenois PA. Pulmonary Emphysema: Objective Quantification at Multi-Detector Row CT—Comparison with Macroscopic and Microscopic Morphometry. *Radiology*. 2006;238:1036–43.
166. Coxson HO, Dirksen A, Edwards LD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, et al. The presence and progression of emphysema in COPD as determined by CT scanning and biomarker expression: a prospective analysis from the ECLIPSE study. *Lancet Respir Med*. 2013;1:129–36.
167. Heussel CP, Herth FJF, Kappes J, Hantusch R, Hartlieb S, Weinheimer O, et al. Fully automatic quantitative assessment of emphysema in computed tomography: comparison with pulmonary function testing and normal values. *Eur Radiol*. 2009;19:2391–402.
168. OMS. OMS | Radiaciones ionizantes: efectos en la salud y medidas de protección 2014.
169. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013;346:f2360.
170. Tsushima Y, Taketomi-Takahashi A, Takei H, Otake H, Endo K. Radiation exposure from CT examinations in Japan. *BMC Med Imaging* 2010;10:24.
171. Capaldi DPI, Eddy RL, Svenningsen S, Guo F, Baxter JSH, McLeod AJ, et al. Free-breathing pulmonary MR imaging to quantify regional ventilation. *Radiology*. 2018;287:693-704.
172. Viallon M, Cofer GP, Suddarth SA, Möller HE, Chen XJ, Chawla MS, et al. Functional MR microscopy of the lung using hyperpolarized <sup>3</sup>He. *Magn Reson Med*. 1999;41:787–92.
173. Subramanian DR, Jenkins L, Edgar R, Quraishi N, Stockley RA, Parr DG. Assessment of pulmonary neutrophilic inflammation in emphysema by quantitative positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:1125–32.
174. Chae EJ, Seo JB, Goo HW, Kim N, Song KS, Lee SD, et al. Xenon ventilation CT with a dual-energy technique of dual-source CT: initial experience. *Radiology* 2008;248:615–24.

175. Park E-A, Goo JM, Park SJ, Lee HJ, Lee CH, Park CM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: quantitative and visual ventilation pattern analysis at xenon ventilation CT performed by using a dual-energy technique. *Radiology* 2010;256:985–97.
176. Barnes PJ, Belvisi MG. Nitric oxide and lung disease. *Thorax*. 1993;48:1034-43.
177. Rojo Moreno-Arrones B. Óxido nítrico exhalado. En: Garcia Río F, Gómez Mendieta MA, eds. *Exploracion funcional respiratoria. Monografia Neumomadrid*. Madrid: Ergón 2011; 101-9.
178. Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. *Eur Respir J*. 1997;10:1683-93.
179. American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:2104-17.
180. Silkoff PE, McClean PA, Slutsky AS, Furlott HG, Hoffstein E, Wakita S, et al. Marked flow-dependence of exhaled nitric oxide using a new technique to exclude nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:260-7.
181. Kharitonov SA, Barnes PJ. Nasal contribution to exhaled nitric oxide during exhalation against resistance or during breath holding. *Thorax*. 1997;52:540-4.
182. Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, Meah S, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J*. 2003;21:433-8.
183. Olivieri M, Talamini G, Corradi M, Perbellini L, Mutti A, Tantucci C, et al. Reference values for exhaled nitric oxide (reveno) study. *Respir Res*. 2006;7:94.
184. Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Pijnenburg MW, et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1130-6.
185. An official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide levels (FENO) for Clinical Applications *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:602-15.

186. Deykin A, Massaro AF, Coulston E, Drazen JM, Israel E. Exhaled nitric oxide following repeated spirometry or repeated plethysmography in healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1237-40.
187. Kharitonov SA, Robbins RA, Yates D, Keatings V, Barnes PJ. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:609-12.
188. Dubois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess BF Jr. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol.* 1956;8:587-94.
189. Díaz Santos G, Hincapié GA, Ordóñez J, Awad C. Oscilometría de impulso en adultos: una prueba de función pulmonar complementaria. *Rev Colomb Neumol.* 2014; 26:80-91.
190. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1304-45.
191. Hellinckx J, de Boeck K, Bande-Knops J, van der Pm, Demedts M. Bronchodilator response in 3-6 years old healthy and stable asthmatic children. *Eur Respir J.* 1998;12:438-43.
192. Williams SP, Fullton JM, Tsai MJ, Pimmel RL, Collier AM. Respiratory impedance and derived parameters in young children by forced random noise. *J Appl Physiol.* 1979;47:169-74.
193. Clement J, Dumoulin B, Gubbelmans R, Hendriks S, Van de Woetijne KP. Reference values of total respiratory resistance and reactance between 4 and 26 Hz in children and adolescents aged 4-20 years. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1987;23:441-8.
194. Gimeno F, van der Weele LT, Koeter GH, van Altena R. Forced oscillation technique. Reference values for total respiratory resistance obtained with the Siemens Siregnost FD5. *Ann Allergy.* 1992;68:155-8.
195. Frei J, Jutla J, Kramer G, Hatzakis GE, Ducharme FM, Davis GM. Impulse oscillometry: reference values in children 100 to 150 cm in height and 3 to 10 years of age. *Chest.* 2005;128:1266-73.

196. Pasker HG, Mertens I, Clément J, van de Woestijne KP. Normal values of total respiratory input resistance and reactance for adult men and women. *Eur Respir Rev.* 1994;4:143-9.
197. Janssens JP, Nguyen MC, Herrmann FR, Michel JP. Diagnostic value of respiratory impedance measurements in elderly subjects. *Respir Med* 2001;95:415-22.
198. Guo YF, Herrmann F, Michel JP, Janssens JP. Normal values for respiratory resistance using forced oscillation in subjects >65 years old. *Eur Respir J.* 2005;26:602-8.
199. López Neyra A, Sanz Santiago V, Villa Asensi JR. Resistencias por oscilación forzada. En: García Río F, Gómez Mendieta MA, eds. *Exploracion funcional respiratoria. Monografia Neumomadrid.* Madrid: Ergón. 2011;73-85.
200. Faria AC, Costa AA, Lopes AJ, Jansen JM, Melo PL. Forced oscillation technique in the detection of smoking-induced respiratory alterations: diagnostic accuracy and comparison with spirometry. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65:1295-304.
201. Crim C, Celli B, Edwards LD, Wouters E, Coxson HO, Tal-Singer R, et al. ECLIPSE investigators. Respiratory system impedance with impulse oscillometry in healthy and COPD subjects: ECLIPSE baseline results. *Respir Med.* 2011;105:1069-78.
202. Clement J, Landser FJ, van de Woestijne KP. Total resistance and reactance in patients with respiratory complaints with and without airways obstruction. *Chest.* 1983;83:215-20.
203. Schemer T, Malbon W, Newbury W, et al. Spirometry and impulse oscillometry (IOS) for detection of respiratory abnormalities in metropolitan firefighters. *Respirology.* 2010;15:975-85.
204. Lange P, Groth S. Decline of the lung function related to the type of tobacco smoked and inhalation. *Thorax* 1990;45:22-6.
205. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:3-10.

206. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ*. 2010;182:673-8.
207. Dirven JA, Tange HJ, Muris JW, van Haaren KM, Vink G, van Schayck OC. Early detection of COPD in general practice: implementation, workload and socioeconomic status. A mixed methods observational study. *Prim Care Respir J*. 2013;22:338-43.
208. Pauwels RA, Buist AS, Calverley P, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-76.
209. Vestbo J, Lange P. Can GOLD stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:329-32.
210. Regan E, Lynch D. Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1539-49.
211. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2015) (<http://www.goldcopd.org>).
212. Woodruff P, Barr G, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med*. 2016;374:1811-21.
213. Fletcher CM, Tinker, Peto R, Speizer FE. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford: Oxford University Press, 1976.
214. Vestbo J, Prescott E, Lange P, and the Copenhagen City Heart Study Group. Association between chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and COPD morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530-5.
215. Lindberg A, Jonsson A-Ch. Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort. *Chest* 2005;127:1544-52.
216. Guerra S, Sherrill DL, Vencker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009;64:894-900.



217. Vestbo J, Hurd S.S, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:347-65.
218. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2007 <http://www.goldcopd.com>
219. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, Niniano R, Ansaldo E, Antó JM, et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax* 2008;63:1040-5.
220. Köhler D. Usefulness of GOLD classification of COPD severity. *Thorax* 2003;58:825-8.
221. Wan E S, Hokanson J E, Murphy J R, Regan E A, Make B J, Lynch D A, Crapo J D, Silverman E K, and the COPDGene Investigators. Clinical and Radiographic predictors of GOLD-Unclassified Smokers in the COPDGene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:57-63.
222. Cosio M, Ghezzo H, Hogg J, Corbin R, Loveland M, Dosman J, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Eng J Med*. 1978;298:1277-81.
223. McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Respir J*. 2014;1. <http://www.ecrj.net/index.php/ecrj/article/view/25898>.
224. Hansen JE, ed. *Pulmonary Function Testing Interpretation*. London:Jaypee Brothers Medical Publishers;2011.
225. Rennard SI, Drummond MB. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention. *Lancet*. 2015;385:1778-88.

226. Dilektasli AG, Porszasz J, Casaburi R, Stringer WW, Bhatt SP, Pak Y, et al. A novel spirometric measure identifies mild COPD Unidentified by standard criteria. *Chest*. 2016;150:1080-90.
227. Harvey B-G, Strulovici-Barel Y, Kaner RJ, Sanders A, Vincent TL, Mezey JG, et al. Risk for COPD with Obstruction of active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity. *Eur Respir J* 2015;46:1589-97.
228. Gordon C, Kirana G, Krause A, Sackrowitz R, Harvey BG, Strulovici-Barel Y, et al. Circulating endothelial Microparticles as a measure of early lung destruction in cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:224-32.
229. Pisi R, Tzani P, Aiello M, Martinelli E, Nicolini G, Olivieri D, et al. Small airway dysfunction by impulse oscillometry in asthmatic patients with normal forced expiratory volume in the 1<sup>st</sup> second values. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34:14-20.
230. Manoharan A, Anderson WJ, Lipworth J, Lipworth BJ. Assessment of spirometry and impulse oscillometry in relation to asthma control. *Lung*. 2015;193:47-51.
231. Jetmalani K, Thamrin C, Farah CS, Bertolin A, Chapman DG, Berend N, et al. Peripheral airway dysfunction and relationship with symptoms in smokers with preserved spirometry. *Respirology*. 2018;23:512-8.
232. Berger KI, Pradhan DR, Goldring RM, Oppenheimer BW, Rom WN, Segal LN. Distal airway dysfunction identifies pulmonary inflammation in asymptomatic smokers. *ERJ Open Res*. 2016;2, <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00066-2016>,00066-2016.
233. Jetmalani K, Chapman DG, Thamrin C, Farah CS, Berend N, Salome CM, et al. Bronchodilator responsiveness of peripheral airways in smokers with normal spirometry. *Respirology*. 2016;21:1270-6.
234. Frantz S, Nihlén U, Dencker M, Engström G, Löfdahl CG, Wollmer P. Impulse oscillometry may be of value in detecting early manifestations of COPD. *Respir Med*. 2012;106:1116-23.

235. Lyons RA, Lo SV, Littlepage BNC. Perception of health amongst ever-smokers and never-smokers: a comparison using the SF-36 Health Survey Questionnaire. *Tobacco Control*. 1994;3:213-5.
236. Tian J, Venn AJ, Blizzard L, Patton GC, Dwyer T, Gall SL. Smoking status and health-related quality of life: a longitudinal study in young adults. *Qual Life Res*. 2016;25:669-85.
237. Tillmann M, Silcock J. A comparison of smokers and ex-smokers health-related quality of life. *J Public Health Med*. 1997;19:268-73.
238. Wilson D, Parsons J, Wakefield M . The health-related quality-of-life of never smokers, ex-smokers, and light, moderate, and heavy smokers. *Prev Med*. 1999;29:139-44.
239. Rezaei S, Karami Martin B, Kazemi Karyani A, Woldemichael A, Khosravi F, Khosravipour M, et al. Impact of smoking on health-related quality of life: a general population survey in West Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18:3179-85.
240. Haruna A, Oga T, Muro S, Ohara T, Sato S, Marumo S, et al. Relationship between peripheral airway function and patient reported outcomes in COPD: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2010;10:10.
241. Medina-Contreras O, Geem D, Laur O, Williams IR, Lira SA, Nusrat A, et al. CX3CR1 regulates intestinal macrophage homeostasis, bacterial translocation, and colitogenic Th17 responses in mice. *J Clin Invest*. 2011;121:4787-95.
242. Gimeno D, Delclos GL, Ferrie JE, De Vogli R, Elovainio M, Marmot MG, et al. Association of CRP and IL-6 with lung function in a middle-aged population initially free from self-reported respiratory problems: the Whitehall II study. *Eur J Epidemiol*. 2011;26:135-44.
243. Patakas D, Argiropoulou V, Louridas G, Tsara V. Beta-blockers in bronchial asthma : effect of propranolol and pindolol on large and small airways. *Thorax* 1983;38:108-12.
244. Bhatt SP, Soler X, Wang X, Murray S, Anzueto AR, Beaty TH, et al. Association between functional small airway disease and FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:178-84.

245. Akita T, Shirai T, Akamatsu T, Saiqusa M, Yamamoto A, Shishido Y, et al. Long-term change in reactance by forced oscillation technique correlates with FEV1 decline in moderate COPD patients. *Eur Respir J*. 2017;49:1601534,.
246. Wada Y, Kitaguchi Y, Yasuo M, Ueno F, Kawakami S, Fukushima K,et al. Diversity of respiratory impedance based on quantitative computed tomography in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1841-9.
247. Watson A, Joyce H, Hopper L, Pride NB. Influence of smoking habits on change in carbon monoxide transfer factor over 10 years in middle aged men. *Thorax*. 1993;48:119-24.
248. Craig Wy, Polomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *Br Med*. 1989;298:784-8.
249. Zullig KJ, Valois RF, Huebner ES, Deltmann JE, Drane JW. Relationship between perceived life satisfaction and adolescent`s substance abuse. *J Adolesc Health*. 2001;29:279-88.
250. Hannah TJ, Friedman SM, Reibman J, Goldring RM, Miller Archie SA, Ortega F, et al. Risk factors for persistence of lower respiratory symptoms among community members exposed to the 2001 World Trade Center terrorist attacks. *Occup Environ Med*. 2017;74:449-55.

## **VIII. CLAVE DE ABREVIATURAS MÁS FRECUENTES**

ACS-CPII: *American Cancer Society and Cancer Prevention Study II*

ATS: *American Thoracic Society*

AX: índice de área de reactancia de baja frecuencia

BR-EPID: bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar difusa

CANO: concentración alveolar de óxido nítrico

CAT: *Chronic obstructive pulmonary disease [COPD] assessment test*

CawNO: concentración de óxido nítrico en las vías aéreas

CECA: Comunidad Europea del Carbón y del Acero

DawNO: capacidad de difusión de óxido nítrico en las vías aéreas

DE: desviación estándar

DIP: neumonía intersticial descamativa

DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono

DPV: disfunción pequeñas vías aéreas

EPID: enfermedades pulmonares intersticiales difusas

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EQ-5D: *Euro Quality of Life 5D health questionnaire*

ERS: *European Respiratory Society*

Esp: espiración

ET: equivalencia temporal

EVA: escala visual analógica

FEF<sub>25%</sub>: flujo espiratorio forzado al 25% de la capacidad vital forzada

FEF<sub>25-75%</sub>: flujo mesoespiratorio forzado

FENO: fracción exhalada de óxido nítrico

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FRC: capacidad residual funcional

fres: frecuencia de resonancia

FVC: capacidad vital forzada

FWHM: anchura a mitad de pico

GLI: *Global Lung Initiative*

GOLD: *Global Obstructive Lung Disease*

HAV: volumen de alta atenuación

HCL: histiocitosis de células de Langerhans

Hz: hercios

IDC: código internacional de clasificación de las enfermedades

IMC: índice de masa corporal

Ins: inspiración

IOS: oscilación forzada

JawNO: flujo de óxido nítrico a través de la pared de las vías aéreas

LAV: volumen de baja atenuación

LFA: limitación al flujo aéreo

LIN: límite inferior de la normalidad

MLD: densidad pulmonar media

mMRC= *modified Medical Research Council*

NINE: neumonía intersticial no específica

NIU: neumonía intersticial usual

NO: óxido nítrico

OMS: Organización Mundial de la Salud

P: percentil

R20: resistencia respiratoria a 20 Hz

R5: resistencia respiratoria a 5 Hz

Raw: resistencia de las vías aéreas

RBILD: bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial

RV: volumen residual

SAHS: síndrome de apneas-hipopneas del sueño

SF-36: *Short Form-36 Health Survey questionnaire*

SVC: capacidad vital lenta

TC: tomografía computarizada

TCAR: tomografía computarizada de alta resolución

TLC: capacidad pulmonar total

UH: unidades Hounsfield

VA: volumen alveolar

VAP: vías aéreas pequeñas

X5: resistencia capacitativa distal a 5 Hz

Z: impedancia respiratoria



## **IX. APÉNDICE**